

ACQUISITIONS RÉCENTES CONCERNANT LE BACILLE DE KOCH

Modifications Morphologiques et Tinctoriales
Formes Filtrantes et aspect actuel du Problème
de l'Hérédité Tuberculeuse

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 8 Juin 1927

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Joseph MALARTRE

Interne des Hôpitaux

Préparateur suppléant à la Faculté de Médecine de Lyon

Né à DUNIÈRES (Haute-Loire), le 30 Mars 1897



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

—
1927

ACQUISITIONS RÉCENTES
CONCERNANT LE BACILLE DE KOCH

Modifications morphologiques et tinctoriales
Formes filtrantes et aspect actuel du problème
de l'hérédité tuberculeuse

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1926-1927 N° 81

ACQUISITIONS RÉCENTES CONCERNANT LE BACILLE DE KOCH

Modifications Morphologiques et Tinctoriales
Formes Filtrantes et aspect actuel du Problème
de l'Hérédité Tuberculeuse

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 8 Juin 1927

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Joseph MALARTRE

Interne des Hôpitaux

Préparateur suppléant à la Faculté de Médecine de Lyon

Né à DUNIÈRES (Haute-Loire), le 30 Mars 1897



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

1927

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire M. L. HUGOUNENQ.
 Doyen M. J. LEPINE.
 Assesseur M. ROLLET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, FLORENCE (A.), ROQUE

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. BARD
Cliniques chirurgicales	PIC
Clinique obstétricale et Accouchements.....	TIXIER
Clinique ophtalmologique	BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	X.
Clinique neurologique et psychiatrique	ROLLET
Clinique des maladies des enfants.....	NICOLAS
Clinique des maladies des femmes.....	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND
Clinique des maladies des voies urinaires.....	VILLARD
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie.....	LANNOIS
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	ROCHET
Chimie biologique et médicale	NOVE-JOSSERAND
Chimie organique et Toxicologie	CLUZET
Matière médicale et Botanique	HUGOUNENQ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL
Anatomie	BRETIN
Histologie	GUIART
Physiologie	LATARJET
Pathologie interne	POLICARD
Pathologie et Thérapeutiques générales	DOYON
Anatomie pathologique	COLLET
Chirurgie opératoire	CADE
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie.....	PAVIOT
Médecine légale	PATEL
Hygiène	ARLOING (F.)
Thérapeutique, hydrologie et climatologie	ETIENNE-MARTIN
Pharmacie,	COURMONT (P.)
	SAVY
	LEULIER

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe	MM. VALLAS
— — Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN
— — Chimie minérale	BARRAL
— — Urologie	GAYET

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. THEVENOT (Léon)
Puericulture et hygiène de la première enfance.....	RHENTER
Chirurgie expérimentale	TAVERNIER.
Stomatologie	TELLIER

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
GARIN	ROUBIER	DUNET	DUFOURT.
TRILLAT	FAVRE	CHALIER (André)	DUMAS.
SARVONAT	BONNET	CHALIER (Joseph)	GABRIELLE.
FLORENCE (G.)	RHENTER	NOEL	MANCEAU.
ROCHAIX	MAZEL	CHEVALLIER.	MARTIN (Joseph).
CORDIER (V.)	SANTY	DEVIC.	ROCHET (Ph.).
			WERTHEIMER.

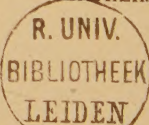
M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. ARLOING, président ; MOURIQUAND, assesseur

CHALIER J. et DUFOUR, agrégés.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation



A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A TOUS LES MIENS ET A MES AMIS

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT

A MES JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR ARLOING

Professeur de Médecine expérimentale

Il a bien voulu nous accueillir dans son laboratoire avec sa bienveillance habituelle et nous faire participer à ses recherches. Il nous a donné l'idée de ce travail pour lequel il nous a prodigué ses conseils. Nous l'en remercions ainsi que d'avoir bien voulu accepter la présidence de cette thèse et le prions de croire à notre entière reconnaissance pour tout ce qu'il a fait pour nous.

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOURIQUAND

Professeur de Clinique infantile

Il nous a fait l'honneur de bien vouloir faire partie de notre jury. Nous lui adressons l'expression de notre respectueuse gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. CHALIER

Médecin des Hôpitaux

Il nous a témoigné sa sympathie à plusieurs reprises et spécialement en acceptant de juger notre thèse. Nous lui exprimons nos plus sincères remerciements.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. DUFOURT

Médecin des Hôpitaux

Nous avons eu la bonne fortune de bénéficier de son enseignement clinique et de ses vastes connaissances bactériologiques. Il s'est toujours montré plein de bienveillance. Nous l'assurons de notre entier dévouement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR M. PEHU

Médecin des Hôpitaux

Au cours de deux semestres, il s'est montré pour nous le meilleur des maîtres. Nous ne saurions oublier le charme et l'intérêt de son enseignement, grâce auquel il nous a montré toute la valeur de l'observation. Qu'il soit assuré de notre respectueux attachement.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX :

Externat :

- M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LAROYENNE
- M. LE PROFESSEUR VILLARD
- M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ROUBIER
- M. LE PROFESSEUR COMMANDEUR (*in memoriam*)
- M. LE DOCTEUR PALLASSE
- M. LE DOCTEUR PEHU

Internat :

- M. LE DOCTEUR VIGNARD
- M. LE DOCTEUR GARDERE
- M. LE PROFESSEUR ROCHET
- M. LE DOCTEUR GOYET
- M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ VORON
- M. LE DOCTEUR PEHU
- M. LE DOCTEUR GALLAVARDIN

ACQUISITIONS RECENTES CONCERNANT LE BACILLE DE KOCH

Modifications morphologiques et tinctoriales
Formes filtrantes et aspect actuel du problème
de l'hérédité tuberculeuse

INTRODUCTION

L'opinion courante et pour ainsi dire banale en ce qui concerne l'étude du bacille tuberculeux semble être que nos connaissances à son sujet sont, depuis longtemps déjà, arrivées à un stade définitif et que ses diverses propriétés, tant au point de vue morphologique qu'au point de vue pathogène, sont actuellement bien définies :

Poussant normalement avec lenteur, entre 37° et 41°, sur divers milieux nutritifs, solides et liquides, riches en matériaux nutritifs, en fournissant des cultures de caractères bien déterminés, le bacille de Koch a d'autre part des affinités tinctoriales que possèdent un nombre réduit d'autres bacilles, avec lesquels il forme le groupe des acido-résistants.

Quant à son pouvoir pathogène, il semble lui aussi assez facile à délimiter au point de vue expérimental, car il est d'une constance remarquable permettant, sur l'animal tout au moins, d'obtenir toujours, à par-

tir d'une même souche et dans des conditions identiques, des résultats superposables.

En ajoutant aux faits actuellement admis par tous, quelques remarques concernant de minimes variations de la forme générale du corps bacillaire, ou la mise en évidence possible par divers procédés de coloration de corpuscules différenciés; concernant aussi la possibilité d'obtenir des cultures un peu différentes comme aspect d'ensemble ou comme virulence, on résume assez fidèlement les données générales classiques sur le bacille de Koch, qui paraît ainsi toujours assez semblable à lui-même.

Si l'on se rapporte aux divers traités didactiques de bactériologie, les renseignements à ce sujet ne sont pas, à de rares exceptions près, beaucoup plus étendus et l'on conçoit facilement qu'il en soit ainsi.

Et cependant il n'est pas d'exemple de micro-organisme ayant suscité plus de recherches tant dans le domaine de la bactériologie que dans celui de la pathologie. En effet, la question a depuis longtemps paru plus complexe à ceux qui, nombreux, ont essayé de l'approfondir. L'abondance des travaux effectués pour déterminer exactement les propriétés biologiques du bacille de la tuberculose suffit à en faire foi. Ceux-ci ont été, au cours de ces dernières années, orientés dans une voie un peu particulière.

Ayant eu la bonne fortune d'être admis dans le Laboratoire de médecine expérimentale de la Faculté de Lyon, nous avons pu, grâce à l'extrême amabilité de M. le Professeur *Arloing*, participer aux recherches qu'il avait entreprises sur ce sujet avec

M. le Professeur Agrégé *Dufourt*. Ces deux maîtres ont été pour nous pleins de bienveillance; ils nous ont fait profiter de leur expérience, nous ont largement prodigué leurs conseils et leur aide. Nous ne saurions trop les en remercier et les assurer de notre entière reconnaissance.

CHAPITRE PREMIER

Rapide aperçu historique

Sans songer à faire un historique complet auquel un volumineux ouvrage suffirait à peine, nous allons essayer rapidement de rappeler, à grands traits, les principales recherches effectuées dans ce sens, et dont les plus anciennes suivirent de près la découverte de *Koch*. De même, sans vouloir prendre parti dans la discussion pour une opinion ou pour une autre, nous noterons, dans ce court résumé, les investigations faites dès cette période en quelque sorte historique sur l'infection tuberculeuse transplacentaire. En effet, au cours de ce travail, nous aurons à nous occuper d'une modalité particulière de transmission possible du « virus tuberculeux » de la mère à l'enfant.

Recherches concernant la morphologie du bacille tuberculeux

AVANT 1900 et presque simultanément, plusieurs auteurs signalent que l'on peut rencontrer des bacilles tuberculeux n'ayant ni la forme ni les dimensions qu'il est classique, depuis la communication de *Robert Koch*, le 24 mai 1882, d'attribuer à ce microorganisme.

Nocard et *Roux* en 1888, *Metchnikoff* la même année, décrivent dans les vieilles cultures de tuberculose aviaire et mammifère des « bacilles allongés, renflés à une ou aux deux extrémités, émettant parfois des prolongements latéraux et même divisés, d'où l'aspect de colonies ramifiées. »

Ces mêmes constatations sont faites par *Metchnikoff*, dans des cultures à la température de 45°6, vingt jours seulement après l'ensemencement, et déjà à cette époque il parle du « pléomorphisme » du bacille tuberculeux, dont il décrit plusieurs stades et qu'il propose de dénommer « *sclerothrix Kochii* ».

Klein, peu après, ayant remarqué des formes aberrantes, conclut : « Le bacille de la tuberculose tel qu'il se rencontre dans le corps des animaux ou de l'homme, ne représente qu'une phase dans le cycle évolutif d'un microorganisme se rapprochant d'un champignon à mycélium ».

Maffucci, *Fischel* décrivent à leur tour, en 1893, de semblables formes filamenteuses, ramifiées, bifur-

quées, émettant des prolongements latéraux, à propos de cultures de tuberculose aviaire.

Ces diverses formes, que l'on pourrait en quelque sorte appeler luxuriantes, sont du reste remarquablement figurées par *Strauss*, d'après *Metchnikoff*, dans son ouvrage « *La Tuberculose et son bacille* ». tiers moyen, il signale, le premier, pour des cultures homogènes pour pratiquer l'agglutination des bacilles par le sérum des tuberculeux. Il y parvient et remarque en même temps des modifications importantes de forme dans des cultures qu'il fait végéter activement à des températures atteignant 44°. A côté de bacilles renflés en massue, étranglés et étirés au tiers moyen, il signale, le premier pour des cultures humaines, à partir de la dix-septième génération à à température dysgénésique, la prédominance très nette des formes anormales, pluriarticulées, parfois divisées en un grand nombre de grains, présentant des zones où manque la substance acido-résistante.

Ces mêmes modifications, il les obtient en faisant vivre ces cultures sous pression de deux atmosphères et demie et dans ses publications on trouve plusieurs microphotographies très démonstratives à cet égard.

*
**

Au sujet de l'existence de zones différenciées dans le corps bacillaire, les publications sont encore plus nombreuses et déjà *Koch* signale l'existence de zones claires, fortement réfrigérantes, ovoïdes, résistant aux matières colorantes. *Flugge* partage son opinion et

comme lui admet qu'il s'agit de spores, tandis que pour d'autres auteurs ce sont là des formes régressives.

Dans les vieilles cultures, *Nocard* et *Roux* mettent en évidence dans les bacilles des grains plus foncés, de deux à quatre et jusqu'à six pour un corps bactérien, et ces grains sont d'autant plus abondants que les cultures sont plus âgées. *Metchnikoff*, *Strauss* les décèlent dans les bacilles que contiennent certains crachats, et ce dernier admet, à la suite des travaux de *Babes* (1886) sur la double coloration du bacille de Koch, « que l'on peut trouver dans les vieilles cultures de rares bacilles vacuolés et des détritits formés de points arrondis fixant énergiquement la matière colorante. Quand on réensemence sur un milieu approprié on obtient une culture pure typique. Il est probable, ajoute-t-il, que le développement s'est fait aux dépens de ces détritits, de ces grains qui représentent la forme résistante du bacille. La même constatation peut être faite dans les vieux foyers caséux où, en l'absence de bacille, on ne trouve quelquefois que les grains en question offrant des mêmes réactions colorantes que le bacille lui-même; ce caséum, on le sait, est très virulent et il doit probablement cette virulence à ces débris persistants de bacilles. »

C'est surtout ENTRE 1900 ET 1910 que les recherches portant sur ces corpuscules ou granulations furent plus nombreuses.

Il faut citer à nouveau *Babes* et surtout *Much* (1907) pour qui, à côté du bacille de Koch se colorant par le Ziehl, il existe encore une autre forme inconnue

jusqu'alors, virulente, que l'on peut mettre en évidence par la coloration de Gram légèrement modifiée. On sait qu'elle observation fut le point de départ de ces travaux qui s'appuyaient aussi sur une hypothèse de *Von Behring*. *Much* décrit aussi trois types nouveaux de virus tuberculeux : la granulation, le bâtonnet granuleux, le bâtonnet homogène.

Il n'est donc pas impossible d'admettre, pendant l'évolution du bacille, l'existence d'une forme qui ne peut se colorer par le Ziehl, mais que les colorants basiques décèlent encore.

Les discussions importantes, sur la valeur absolue ou relative des procédés respectifs des colorations de *Much* et de *Babés*, nous entraîneraient trop loin. Il est plus intéressant de noter que *Fontés*, en 1910, mit en évidence les granulations analogues par la méthode élégante de coloration Ziehl-Gram qui porte son nom; pour lui, « la granulation représente le centre de reproduction, ou en d'autres termes, l'élément vivant et infectant de la tuberculose ».

C'est à la même époque que *Ferran*, de Barcelone, soutint, dans de nombreuses publications, une opinion qui, basée cependant sur d'importantes investigations, sembla presque révolutionnaire. Pour lui, le bacille de Koch descend d'un bacille non acido-résistant, vivant en saprophyte, doué de mouvements propres, se cultivant aussi bien en milieu aérobie qu'en milieu privé d'air; il devient, dans un organisme tuberculisable, granule ou bactérie non acido-résistant et plus tard — pour un nombre restreint de ces bactéries — « acquiert la résistance aux acides et se pré-

sente à notre examen sous les dehors du bacille de Koch ». Ce microorganisme de saprophyte banal est devenu « parasite obligé, adapté aux changements profonds, qui, sous son influence, se sont opérés dans le milieu qui l'héberge ».

**

A PARTIR DE 1910, ce sont surtout les travaux de *Besançon* et *Philibert*, concernant la constitution des voiles tuberculeux, qui apportent quelques éléments nouveaux sur la morphologie du bacille de Koch et ses affinités tinctoriales. A plusieurs reprises ils reviennent seuls, ou en compagnie d'*Hauduroy*, sur ce sujet et pour eux, en définitive, « le bacille acido-résistant n'est qu'une des formes du parasite de la tuberculose ». (*Presse Médicale*, 1926.)

Nous aurons du reste, par la suite, à insister plus longuement sur leurs idées dont nous faisons mention actuellement.

Il en est de même pour celles de *Vaudremer*, solidement établies sur de nombreuses et très intéressantes expériences échelonnées de 1921 aux mois derniers, qui lui permettent de cultiver le bacille de la tuberculose sur des milieux pauvres synthétiques, d'obtenir, à partir de la même souche, des variations considérables de morphologie et d'affinité tinctoriale, de virulence aussi.

Mais ce serait faire double emploi que d'être, sur ces divers points, plus explicite dans ce rapide aperçu historique.

Recherches concernant la transmission transplacentaire de l'infection tuberculeuse

Sans désirer rappeler les diverses théories ayant trait à l'origine, congénitale ou non, de la tuberculose, et qui ont provoqué des discussions ardentes, nous mentionnerons simplement ici quelques faits expérimentaux, pour la plupart du reste anciens.

Déjà, avant la découverte du bacille de la tuberculose, *Baumgarten* avait soutenu l'opinion que souvent était en cause une transmission directe soit ovulaire, soit intra-utérine, du germe par la mère à l'enfant. Après 1882, il s'est fait le défenseur de la théorie de la « tuberculose latente », d'après laquelle l'infection fœtale intra-utérine transplacentaire par un restreint de bacilles, infection demeurant latente pendant de nombreuses années, est la cause la plus fréquente de la tuberculose en général. Dans une série de publications, il défend cette thèse par de multiples arguments pouvant prêter à discussion, mais il n'apporte aucun fait expérimental positif.

Les recherches faites dès cette époque furent importantes et les plus anciennes (1883) sont celle de *Landouzy* et *H. Martin*, portant sur des fœtus de six mois et demi et cinq mois, provenant de mères phtisiques avancées, ainsi que sur deux cobayes nouveau-nés issus de femelles inoculées antérieurement. Dans les quatre cas, des fragments d'organes ou du sang prélevé dans le cœur fut inoculé à des cobayes et provoquèrent une tuberculose généralisée.

L'année suivante, *Strauss* reprend ces mêmes recherches mais n'obtient que des résultats négatifs, tant avec des organes de fœtus provenant de mères phtysiques qu'avec ceux de vingt-neuf petit cobayes. Dans son laboratoire, son élève *Sanchez Toledo* fait sous sa direction des investigations encore plus étendues; il inocule des femelles de cobayes pleines, soit avec des cultures, soit avec des produits pathologiques humains, qu'il introduit par diverses voies (sous-cutanée, intra-veineuse, intra-pleurale). Il examine les frottis et les coupes d'organes provenant des cobayes nouveau-nés et pratique des inoculations. Tous les résultats sont négatifs et il conclut, en les comparant à ceux d'*Arloing*, *Cornevin* et *Thomas*, de *Strauss* et *Chamberland*, concernant le charbon symptomatique et le choléra des poules, « qu'il existe un contraste frappant entre la tuberculose et certaines maladies infectieuses dans lesquelles le passage du microbe pathogène de la mère au fœtus est extrêmement fréquent sinon constant ».

Les mêmes résultats négatifs sont rapportés par *Nocard* (1885) en expérimentant sur 32 fœtus de lapines ou de cobayes tuberculeuses, par *Leyden*, par *Max Wolf*, par *Vignal* (1891), ce dernier ayant inoculé quarante-deux cobayes avec les organes de fœtus nés de mères tuberculeuses ou avec le placenta correspondant.

Par contre, d'autres expérimentateurs vinrent confirmer les faits positifs de *Landouzy* et *H. Martin*. En écartant les résultats, fort critiqués à l'époque, obtenus par *de Renzy* (1889), on doit retenir ceux de

Birch-Hirschfeld et *Schmorl*, de *Londe*, d'*Hergott* et *Haussalter*, d'*Aviragnet* et *Préfontaine*, qui obtinrent une tuberculose généralisée du cobaye en employant des fragments d'organes *sains* en apparence, prélevés sur des fœtus nés prématurément, en général de mères tuberculeuses.

Les recherches de *Gartner* (1893) méritent une mention spéciale en raison de leur importance numérique et de leur réalisation expérimentale. Pour provoquer la septicémie nécessaire au passage du bacille à travers le placenta, ainsi que l'avait signalé *Firket* en 1887, il inocule par voie intra-veineuse dix lapines pleines; les organes de cinquante et un petits vivants ou mort-nés ainsi obtenus, de quatre à dix-sept jours après l'injection de cultures diluées aux mères, sont injectées broyées à autant de cobayes dont cinq présentent par la suite des lésions tuberculeuses.

S'adressant d'autre part à des souris, car chez elles la tuberculose évolue lentement, tandis que la durée de la gestation est courte, il obtient seulement deux résultats positifs sur trente-six cobayes auxquels il avait inoculé presque en totalité cent seize fœtus de souris rendues antérieurement tuberculeuses par injection sous-cutanée. Mais la proportion s'élève sensiblement, atteignant presque $1/10^{\text{me}}$ (7 sur 74) quand il inocule aux cobayes des petits nés de souris femelles infectées par voie intra-trachéale.

En 1910, dans son rapport au Congrès de Bruxelles (sur les voies conceptionnelle et transplacentaire de la pénétration de la tuberculose), *Landouzy* rappelle ses expériences déjà citées à la suite desquelles « il

devient avéré que l'hérédo-tuberculose microbienne — hérédité de graine — est moins rare que ne l'imaginaient ceux qui acceptaient hier encore la tuberculose sous l'aspect du follicule tuberculeux ». Il apporte en même temps les résultats de ses récentes investigations qui peuvent être résumées ainsi :

1°) 80 femelles infectées par diverses voies (pleurale, digestive, intra-veineuse, sous-cutanée); 28 (3 lapines, 2 chiennes, 23 cobayes) furent fécondées et donnèrent 69 fœtus dont 57 examinés n'ont montré aucune lésion mcaroscopique ou microscopique tant sur les frottis que sur les coupes d'organes.

Les inoculations de fragments d'organes ne donnèrent qu'un seul résultat positif. Aucun follicule tuberculeux n'a été rencontré sur le placenta examiné.

2°) Aucune lésion n'a été trouvée sur 9 lapins et 9 chiens nés de femelles tuberculeuses et ayant vécu plusieurs mois.

Sur 68 petits cobayes ayant vécu de un à plusieurs mois, séparés de leurs mères rendues tuberculeuses avant la gestation, 16 ont présenté des lésions indiscutables, localisées aux poumons sous forme de granulations grises; pour 12 d'entre eux on avait noté un retard considérable du développement allant de la simple hypotrophie à la cachexie. Mais, il faut signaler que ces petits n'avaient pas été séparés de façon absolue de leurs mères qui, « ne présentant pas de lésions ouvertes », les avaient allaités afin qu'ils soient mis dans des conditions normales de développement.

Dans ce même rapport, *Landouzy* signale la nécessité d'une bacillémie silencieuse ou bruyante qui en-

semence le placenta comme elle ensemente les autres organes, les bacilles amenés par la circulation artérielle pouvant y déterminer des lésions, mais « pouvant aussi les traverser sans laisser trace de leur passage ».

*
**

A côté de ces recherches en quelque sorte expérimentales, il est intéressant de remarquer que les faits clinique de tuberculose congénitale acceptés par tous sans conteste sont en nombre excessivement restreint. On sait que seules peuvent être retenues les observations de fœtus mort-nés ou recueillis à l'autopsie de mères tuberculeuses décédées, d'enfants extraits par césarienne; pour les nouveau-nés ayant vécu, il faut, de façon absolu, que l'enfant ait été séparé complètement de sa mère dès sa naissance.

Quant aux preuves, elles peuvent être anatomiques ou être fournies par l'examen de lésions; elles peuvent être aussi bactériologiques, provenant des résultats d'inoculation de fragments d'organes. En effet, dans ces cas de tuberculose congénitale authentique, il en est quelques-unes sans lésions macroscopiques et où la preuve de la contamination fut fournie par ces recherches bactériologiques directes ou indirectes.

Péhu et *Chalier*, dans divers articles, après avoir fait l'énumération et la critique de tous les cas publiés, n'en admettent, en 1916, que 51, et après avoir envisagé les conditions nécessaires à la contamination intra-utérine estiment, d'après les données récentes, « que la tuberculose placentaire est plus fré-

quente qu'on en le supposait jusqu'à présent, la cloison étanche se laissant souvent envahir par le bacille qui y détermine une brèche ».

Dans une revue générale moins ancienne, *Withmann* et *Greenne*, faisant état de la littérature médicale mondiale, acceptent 113 cas incontestables de tuberculose congénitale en regard de 519 qu'ils considèrent comme très douteux.

*
**

Pour ce qui concerne, en pareil cas, le rôle du placenta, il faut surtout mentionner d'abord la constatation des lésions que peut y déterminer le bacille de Koch; celles-ci expliquent facilement le passage microbien de la mère au fœtus. Elles se rencontrent plus fréquemment qu'on ne le supposait autrefois soit sous forme de lésions évidentes, non discutables (tubercules, nodules caséeux, gommès), soit plus souvent encore sous forme de lésions histologiques, (follicules classiques, nodules épithéloïdes) altérant plus ou moins la villosité, produisant des oblitérations vasculaires. Pour mettre en évidence ces dernières, de patientes explorations sont nécessaires; certains, comme *Schmorl*, ont dû pratiquer un nombre considérable de coupes, jusqu'à 2.000, avant de rencontrer une lésion placentaire ou de trouver un bacille. Quelques auteurs en arrivent à cette conclusion que les altérations du placenta existeraient dans près de la moitié des cas de tuberculose grave chez la mère. Pour ne pas alourdir cet avant-propos, nous ne cite-

rons aucun fait, ni aucun nom; on les retrouvera du reste consignés très exactement dans la thèse récente de *R. Lelong* (Paris, 1925).

Seules, les recherches histo-physiologiques sur le placenta, recherches entreprises depuis longtemps par *Brindeau* et *Nattan-Larrier*, montrent que les leucocytes maternels traversent cet organe à l'état normal. Ils peuvent aussi, peut-être, véhiculer certains microorganismes et ainsi s'expliqueraient les faits de tuberculose congénitale évidente ou discrète sans lésions placentaires.

*
**

Telles sont les constatations diverses les plus importantes signalées pour la plupart avant 1910 au sujet des variations morphologiques du bacille tuberculeux, au sujet aussi de son passage possible à travers le placenta. Il était nécessaire de les rappeler, même de façon succincte et qui risque d'être imparfaite, pour montrer rapidement que ces deux questions avaient, il y a longtemps, suscité de nombreuses recherches.

Celles-ci ont été poursuivies depuis cette époque de divers côtés. Certains résultats, assez comparables à ceux que nous venons de signaler, ont été obtenus; d'autres ont mis en évidence de nouvelles propriétés biologiques du bacille de la tuberculose.

Le but de la modeste étude qui va suivre est simplement d'exposer, en partie tout au moins, certaines de ces constatations récentes en deux chapitres principaux :

1° Recherches sur le développement du bacille de Koch;

2° Etudes sur les formes filtrantes du bacille tuberculeux.

Aucune relation directe ne sera établie entre ces deux ordres de faits qui ne semblent pas être cependant totalement indépendants.

Nous examinerons enfin quelles modifications ces données anciennes ou récentes peuvent apporter aux idées classiques, en nous servant, pour essayer de les établir, des travaux effectués depuis plusieurs années au Laboratoire de médecine expérimentale de la Faculté de Lyon, soit directement par M. le Professeur *Arloing* et M. le Professeur Agrégé *Dufourt*, soit sous leur direction autorisée et bienveillante.

Quant au titre de cet ouvrage, il ne se réclame d'aucune originalité; on le retrouvera employé à plusieurs reprises depuis 1910, au moins partiellement, par M. le Professeur *S. Arloing* en tête de diverses communications.

CHAPITRE II

Recherches récentes sur le développement du bacille tuberculeux

Aux travaux effectués avant 1910 sur la morphologie du bacille de Koch, travaux qui faisaient entrevoir pour ce microorganisme la possibilité d'être sujet à des variations plus ou moins étendues, sont venues s'en ajouter d'autres dont le nombre et l'importance ont été en augmentant au cours de ces dernières années.

Leurs résultats ont démontré, de façon presque absolue, qu'il était nécessaire de modifier les règles générales assez strictes admises jusqu'alors. Les distinctions dans la terminologie utilisée actuellement paraissent à elles seules en apporter la preuve; au terme bien défini de « bacille de Koch » employé de façon presque absolue en bactériologie, on tend à opposer, sinon à substituer dans certains cas, ceux de

« bacille tuberculeux » ou même de « virus tuberculeux », qui montrent bien dans quel sens plus large on les entend.

Nous allons essayer, dans les lignes suivantes, d'envisager les résultats qui découlent de deux ordres de recherches :

- 1° L'examen des coupes de culture;
- 2° L'adaptation du bacille tuberculeux à divers milieux nouveaux.

Examen des coupes de cultures

A). CULTURES SUR MILIEU SOLIDE (POMME DE TERRE)

La technique à utiliser est simple et ne diffère par aucun point des techniques histologiques habituelles; il suffit de prélever au rasoir un fragment bien net de colonies et le support nutritif correspondant. On procède ensuite à la déshydratation et à l'inclusion à la paraffine, puis on débite le bloc perpendiculairement à la surface de culture en coupes minces (1/200^e à 1/300^e de millimètre) qui, étalées, seront aptes à subir la coloration. Pour cette dernière, sur les conseils du Professeur *F. Arloing*, nous avons employé divers procédés afin de mettre en évidence, si possible, certaines particularités : Ziehl simple à chaud et à froid avec ou sans décoloration, Gram, coloration par la technique de *Fontés*, coloration au bleu de méthylène simple; enfin, dans certains cas, pour étudier le rapport de la colonie et de son rap-

port ainsi que les modifications subies par ce dernier, nous avons utilisé la solution de lugol ou l'hématéine afin de teinter les cellules de la pomme de terre.

Ces coupes ont été faites sur des cultures de bacille tuberculeux âgées en moyenne de 40 à 60 jours et provenant de différentes souches humaines, bovines et pisciaires.

*
**

En ce qui concerne le rapport des colonies avec leur support nutritif, on se rend compte qu'il n'existe en aucun point de pénétration de celui-ci par la culture qui semble même, au niveau de quelques zones peu étendues en général, en être séparée par un minime intervalle. Ces espaces intermédiaires sont dus vraisemblablement aux plissements plus ou moins marqués que présente la culture; ils correspondent souvent aux verrucosités disposées au niveau de la surface libre de celle-ci; ils atteignent alors leurs plus grandes dimensions.

Les deux ou trois premières couches des cellules de pommes de terre sous-jacentes à la colonie sont légèrement altérées; leur protoplasma est plus vitreux; il se teinte mal et irrégulièrement par la solution de lugol, car sa richesse en amidon est sans doute devenue moindre dans cette zone limitée.

Quant à la colonie elle-même, elle apparaît à un faible grossissement comme une bande d'épaisseur inégale, toujours moindre au niveau des bords et irrégulière en raison de l'existence de plissements

souvent nombreux et de verrucosités sphériques qui, par endroits, se montrent nettement en rapport avec l'extrémité distale d'un de ses replis, tandis qu'en d'autres elles paraissent en être complètement détachées; aspect en rapport avec le point où ces sphères ont été abordées par le rasoir.

L'examen à un plus fort grossissement est plus intéressant en ce qui concerne les affinités tinctoriales; il met en évidence les particularités assez constantes et comparables en beaucoup de points à celle sur lesquelles *Besançon* et *Philibert* ont attiré l'attention depuis plusieurs années, dans des travaux sur lesquels nous aurons à revenir, pour les coupes de voiles tuberculeux.

Une double coloration à la fuschsine phéniquée et au bleu de méthylène, suivant la technique classique de Ziehl-Nelsen, montre que la culture est loin d'être en totalité composée d'éléments acidophiles; bien au contraire, elle apparaît en majorité colorée en bleu, ainsi que l'avait déjà révélé un examen à un faible grossissement. Cette teinte, non seulement domine, mais elle est exclusive et intense dans la zone profonde la plus rapprochée de la pomme de terre. A ce niveau, il est impossible d'apercevoir une formation, même peu individualisée, ayant un aspect bacillaire. Il existe là, au contraire, un véritable feuillage mal différencié dans l'ensemble, presque homogène, où par places semble apparaître un réticulum irrégulier, plus fortement coloré, délimitant parfois des logettes dans lesquelles est englobée la substance amorphe. Ces deux éléments, substance

amorphe et réticulum, correspondent de façon évidente à ce que *Besançon* et *Philibert* ont décrit sous le nom de « substance cyanophile ». Celle-ci, du reste, devient moins homogène à mesure qu'on s'éloigne du support nutritif : par endroits la teinte bleue est moins intense, le réticulum est moins apparent et présente, si l'on a fait agir le violet de gentiane après la solution de Ziehl, quelques granulations brunes. Enfin, par places déjà, apparaissent quelques minuscules grains rouges, acido-résistants, souvent dans le prolongement les uns des autres, disposés le long d'une travée et comme réunis entre eux par un léger substratum bleu pâle.

Les bacilles caractéristiques, franchement acido-résistants et intensément colorés en rouge, sont nombreux, groupés en amas près de la surface libre où ils semblent en quelque sorte cantonnés; là ils sont faciles à reconnaître, souvent enchevêtrés les uns avec les autres, souvent aussi affectant une disposition régulière se groupant parallèlement ou parfois concentriquement en rayons de roue, isolés de toute substance cyanophile, mais aussi parfois encore à ce niveau entourés par elle et paraissant en quelque sorte en émaner. Il s'agit là certainement des bacilles les plus évolués dans la colonie microbienne et la culture se développe selon toute ressemblance par formation d'assises successives jeunes à partir de la profondeur, ces dernières reposant momentanément sur la pomme de terre, repoussent de façon progressive à la périphérie les assises plus anciennes.

L'aspect que nous venons de décrire est celui des

coupes de cultures de *tuberculose humaine* sur pomme de terre. En examinant parallèlement d'autres souches, on aperçoit quelques différences à vrai dire minimes.

Une culture de *tuberculose bovine*, de même âge, possédait sur les coupes des caractères identiques dans l'ensemble. Cependant, les formations bacillaires bien déterminées y apparaissaient moins nombreuses, moins groupées, et l'importance relative de la substance cyanophile s'en trouvait accrue.

Il en était de même pour une *souche pisciaire* un peu plus âgée où se trouvaient, toujours près du bord libre de la culture, des bacilles très franchement acidophiles, granuleux, mais très rares. Peut-être cette rareté est-elle en rapport, comme nous le verrons sous peu, avec l'ancienneté de la culture.

Par contre, les coupes d'une culture de *souche aviaire* étaient beaucoup plus riches en bacilles bien différenciés, relativement pauvres en substance cyanophile, celle-ci n'occupant, au contact de la pomme de terre, qu'une zone étroite et que continuaient vers la périphérie de nombreux et importants amas microbiens; ceux-ci formaient à ce niveau la presque totalité des colonies sans interposition notable d'éléments encore teints en bleu.

*
**

Pour faire l'étude comparative de leur structure, nous avons procédé de même pour des cultures sur pomme de terre glycinée de deux variétés d'*Hyphomycètes* : *Actinomyces* et *Penicillium glaucum*,

Le support nutritif présente, dans la zone sous-jacente à la culture de ces deux variétés de saprophytes, une altération très nette et assez importante. Elle porte sur les deux ou trois premières assises de cellules dont le protoplasma vitreux et granuleux est devenu moins riche en amidon, car il se colore de façon peu intense et irrégulière par le lugol; certaines cellules apparaissent même comme partiellement vidées de leur contenu, qui, rétracté, n'occupe plus qu'une minime partie de l'aire délimitée par le cadre cellulaire. Il ne peut être question, cependant, d'artifice de préparation, car, à partir de la 3^{me} et 4^{me} rangées de cellules, ces altérations n'existent plus; elles sont légèrement plus intenses sur les coupes de *pœnicilium*.

Dans les deux cas, on voit facilement, à l'inverse de ce qui se produit pour les colonies des diverses souches tuberculeuses, la culture envoyer des prolongements dans la profondeur de la pomme de terre sous forme de filaments mycéliens. Ceux-ci sont rare pour l'actinomycose; ils pénètrent peu profondément, ne dépassant pas la couche superficielle du support solide où ils se ramifient dans le protoplasma après avoir perforé les cadres des cellules sans avoir cheminé dans les interstices. Ils sont nombreux pour le *pœnicilium*, et on les voit s'avancer plus loin, traverser même de part en part le tube de pomme de terre, soit après avoir suivi en trousseaux pressés les cloisons intercellulaires, soit après les avoir perforé pour traverser directement le protoplasma.

L'aspect de la culture elle-même ne rappelle en

rien celle du bacille tuberculeux. Pour l'actinomyco-
se, les filaments disposés sans ordre de la profondeur
à la surface s'enchevêtrent en tous sens et, en certains
points, arrivent à constituer des masses sphériques
creuses au centre; cependant, par places, dans les
vieilles cultures, au milieu d'épais trousseaux mycé-
liens, on distingue, à peine colorée, une substance
amorphe ou même parfois légèrement granuleuse au
niveau de laquelle de rares filaments sont difficiles à
identifier.

Quant au *Pœnicilium*, il offre à ce point de vue peu
d'intérêt : les tubes émergeant de la surface de la
pomme de terre suivent des directions les plus diver-
ses et présentent l'extrémité libre qui s'épanouit en
sporules plus ou moins nettes suivant le degré de ma-
turation.

Ces caractères histo-bactériologiques fortement in-
dividualisés permettent d'établir des différences im-
portantes dans la façon dont se comportent, sur un
même milieu, les diverses souches de bacilles tuber-
culeux d'une part, et deux variétés d'hyphomycètes
d'autre part. Pour le bacille tuberculeux, on obtient
par ce procédé des renseignements fort instructifs
sur son mode de développement, renseignements as-
sez proches de ceux que l'on obtint par les coupes de
voiles, mais moins étendus et moins précis cepen-
dant.

B) CULTURES SUR MILIEU LIQUIDE. COUPES DE VOILES.

Dès 1914, *Besançon* et *Philibert*, étonnés par diver-
ses remarques cliniques et bactériologiques et spécia-

lement par ce fait que dans certains produits tuberculeux, tels que crachats de malades atteints de lésions pulmonaires fibreuses ou pus d'abcès froid, il était souvent impossible de mettre en évidence de bacille de Koch, eurent recours à l'examen des coupes de voiles tuberculeux. Ils partaient de cette hypothèse antérieurement émise par divers bactériologistes que la forme classique de bâtonnets acido-résistants n'est pas la seule sous laquelle se présente le bacille tuberculeux.

Déjà ils avaient, en employant la méthode de coloration décrite par *Fontès*, méthode qu'ils reconnaissaient peu utilisable pour le diagnostic mais excellente pour les recherches morphologiques, vérifié à plusieurs reprises ce fait que le bacille tuberculeux est presque constamment constitué par un corps bacillaire fuschinophile contenant des corpuscules gramophiles de nombre et situation variables. Ils avaient aussi remarqué que le nombre des bacilles franchement granulés augmente avec le vieillissement des crachats, ainsi que la présence dans ces derniers, à côté de bacilles bien nets, de grains libres plus ou moins bien colorables tantôt par le violet de gentiane, tantôt par la fuchsine.

Pratiquant l'inclusion de parcelles de voiles tuberculeux développés à la surface du bouillon glyceriné après ensemencement, ils constatèrent sur les coupes que dans l'ensemble il existait peu de bacilles acido-résistants, que ceux-ci étaient même rares dans les assises nouvellement formées situées à la périphérie ou en contact avec le milieu liquide dans

la partie centrale. De leurs études ils conclurent que la colonie est composée en proportions variables de trois éléments : la substance cyanophile, les bacilles, les corpuscules chromophiles.

Sans revenir sur leur technique, nous allons indiquer rapidement, en suivant fidèlement la description de ces auteurs, les caractères, la répartition et l'évolution de chacun de ces trois éléments.

*
**

La substance cyanophile, ainsi dénommée nous l'avons vu, parce qu'elle ne garde pas le Ziehl et reste colorée en bleu, constitue la majeure partie du voile et forme en quelque sorte une charpente dessinant des travées qui s'entrecroisent et se réunissent pour délimiter ainsi des aéroles vaguement circulaires dont la teinte bleue est moins intense. Sa structure est fibrilaire et elle forme une lame parallèle à la surface du milieu liquide et qui occupe toute l'épaisseur du voile. Certains fragments isolés se terminent parfois librement, parfois se bifurquent, plus souvent aboutissent sur d'autres travées adjacentes.

Les bacilles apparaissent peu nombreux; ils sont, disent *Besaçon* et *Philibert*, « disposés dans les travées de la substance cyanophile, le long de leur grand axe et parallèles à la striation des travées bleues. Ils semblent comme juxtaposés aux filaments, appliqués sur eux, peut-être substitués à une partie du filament. On a l'impression de véritables nervures cyanophiles sur lesquelles sont plaqués les bacilles, parfois très

rare. » Ces bacilles sont toujours peu nombreux dans les parties jeunes du voir.

Les corpuscules chromophiles, fortement colorés par le Gram n'existent pas seulement à l'intérieur des bâtonnets acido-résistants, on les rencontre aussi au niveau de la substance cyanophile, parfois nombreux au point de cribler la préparation, « libres sur le trajet des filaments cyanophiles et disposés en longues files de tailles inégales. »

*
**

Mais ce qui présente encore plus d'intérêt, peut-être, c'est de se rendre compte, comme l'ont fait *Besançon*, *Philibert* et *Hauduroy*, de l'évolution de chacun de ces éléments dans un voile. Pour cela, ils se sont adressés à des cultures de plus en plus âgées ou aux cultures secondaires, qui se développent à partir de débris restés à la surface, lorsque le voile primitif, trop lourd, est tombé au fond.

Dans le voile jeune (16 à 25 jours) et spécialement au niveau des parcelles périphériques de formation récente, bacilles peu abondants, minces, présentant déjà quelques corpuscules chromophiles. Ces bacilles se retrouvent plus nombreux, ayant les mêmes caractères dans la partie centrale et plus ancienne du voile, toujours cantonnés dans la zone en contact avec le liquide nourricier.

Puis, dans les voiles plus âgés (60 jours) leur nombre va en diminuant progressivement ; enfin, plus tard encore (200 jours), ils disparaissent presque com-

plètement, au point d'être rares sur une coupe, tandis que la substance cyanophile abondante, apparaît formée moins alors d'éléments fibrillaires, ayant une disposition radiée que d'éléments punctiformes colorés en bleu. Ceux-ci, semblent dériver de la substance cyanophile qui s'est, en quelque sorte, progressivement « dégradée ». Parallèlement, tandis que disparaissent les bacilles, les corpuscules chromatophiles ont augmenté de nombre dans de notables proportions, ils sont devenus « extrêmement abondants », innombrables, criblant la préparation, disposés dans les filaments cyanophiles et les travées ». (*Besançon et Philibert*).

De ces examens portant sur des coupes de voiles progressivement plus âgés, *Besançon* et *Philibert* arrivent à cette double conclusion, que le bacille tuberculeux se présente d'abord dans une colonie, sous la forme non acido-résistante, correspondant à la substance cyanophile, dans laquelle se différencient progressivement les corps bacillaires ; que ces derniers, ayant acquis par la suite des propriétés fuchsinophiles, disparaissent peu à peu au bout d'un certain temps, pour ne plus laisser persister à leur place que les corpuscules chromophiles, dont un certain nombre tout au moins étaient jusqu'alors visibles dans les corps bactériens.

Cette hypothèse est encore confirmée par l'examen des cultures secondaires, dont nous avons parlé, et où la partie ancienne persistante est riche en bacilles, tandis que les zones périphériques jeunes, sont exclusivement composées de filaments cyanophiles,

disposés en bandes radiées, ne contenant aucun bâtonnet rouge.

Le bacille acido-résistant, ne semble donc constituer qu'une forme passagère dans l'évolution du microorganisme de la tuberculose. Les corpuscules chromophiles qu'il présente et que l'on ne trouve jamais dans la substance cyanophile avant l'apparition d'éléments acido-résistants, possèdent une assez grande vitalité, et, sans doute, peut-on leur attribuer une influence prépondérante dans la genèse d'une nouvelle colonie.

Ces conclusions sont aussi celles auxquelles aboutit *Vaudremer*, dans une série de publications. De plus, pour lui, les granules ont certains caractères qui les rapprochent de quelques diplocoques et, en particulier, du gonocoque ou du méningocoque, car souvent, ils se présentent sous la forme de deux demicercles, séparés par un axe interpolaire. Il les considère comme des spores, employant ce terme dans son sens botanique et non dans son sens bactériologique ; il signale leurs variétés de dimensions, et, lui aussi, admet que ces granules, par repiquage des vieilles cultures, sont à l'origine de nouvelles colonies normales.

Ces faits vont paraître encore renformés par l'examen et l'étude des formes atypiques, par rapport à la forme normale que peut présenter le bacille dans certaines conditions.

Culture du bacille tuberculeux sur divers milieux nouveaux

Il était, en effet, à peu près généralement admis, que le bacille de Koch réclame, pour se développer, un support riche en matériaux nutritifs. La plupart des milieux, tant solides que liquides, employés jusqu'ici, étaient à base de glycérine incorporée à eux dans la proportion de 2 à 15 %. Pour d'autres, on eut recours au jaune d'œuf, riche en matières grasses et en lécithines. Ce n'est que plus tard que l'on s'adressa à des milieux synthétiques et, par conséquent, chimiquement définis, ou à des milieux obtenus empiriquement, mais possédant un pouvoir nutritif réduit.

Calmette, dans son ouvrage « L'Infection bacillaire et la tuberculose », fait connaître la composition de nombreux milieux synthétiques, mais, c'est à *Vaudremer* et aussi à son collaborateur *Gessard*, que revient le mérite d'avoir montré comment certains milieux, excessivement pauvres, sont susceptibles de permettre le développement de cultures qui peuvent, de ce fait, présenter des modifications importantes.

En effet, dans un premier ordre d'idées, ces auteurs ont pu faire pousser le bacille tuberculeux sur un milieu synthétique, après en avoir supprimé successivement la plupart des éléments : phosphate bipotassique, sulfate de magnésie, chlorure de calcium, pour ne conserver que le succinate d'ammoniaque à la dose de 5 cgr. pour 100 grs d'eau distillée. Ils ont même pu utiliser avec succès comme support le papier

buvard, un morceau de mèche de lampe plongeant simplement par une extrémité dans le liquide qu'ils additionnent dans d'autres cas de gélose, pour obtenir un milieu solide.

Dans le groupe des milieux empiriques ils emploient la gélose ordinaire non glycinée, mais surtout ils montrent l'usage étendu que l'on peut faire de la pomem de terre non glycinée, soit directement en tranches au-dessus du bouillon de bœuf, d'eau peptonée, ou simplement d'eau distillée, soit, surtout, pour obtenir du bouillon de pomme de terre (500 grs de tubercules pour 1 litre d'eau). Ce dernier milieu peut être solidifié avec de la gélose, il peut être employé seul, directement et sans glycérine, et c'est alors que l'on obtient les résultats les plus surprenants.

C'est dans ce bouillon de pomme de terre que *Vaudremer* et *Gessard* ont reproduit facilement et directement des cultures homogènes proches de celles qu'avaient cultivées *S. Arloing*, il y a plusieurs années, par agitation des cultures en eau peptonée glycinée. C'est aussi dans le bouillon de pomme de terre que *Vaudremer* et *Hauduroy*, répétant l'expérience de *Besançon* et *Philibert*, ont vu les cultures se développer en anaérobiose relative, sous huile de vaseline.



Dans l'ensemble, ces auteurs, et spécialement *Vaudremer*, grâce à une expérimentation faite sur une large échelle, et conduite avec rigueur, ont vu varier, dans de très notables proportions, la plupart des pro-

priétés biologiques du bacille de la tuberculose. Ils ont montré, d'autre part, que l'on pouvait obtenir actuellement, de façon presque systématique, ces diverses modifications que nous allons envisager rapidement, d'après les descriptions qu'ils en ont donné à plusieurs reprises.

Les différences portant sur la morphologie, sont manifestement plus étendues que ne pouvaient le faire supposer les observations anciennes de *Metchnikoff*, *S. Arloing*, *Strauss*... Il en est de même pour les affinités trinctoriales et, tout particulièrement, pour l'acido-résistance qui s'atténue facilement et même arrive à disparaître complètement. Enfin, dans les mêmes milieux pauvres, synthétiques ou empiriques, il n'est pas jusqu'au pouvoir pathogène, lui aussi, qui puisse à son tour être modifié assez sensiblement, au point d'être parfois supprimée ; mais, à son sujet, on ne peut rien prévoir à l'avance car il existe de notables différences d'une souche à l'autre, et l'on est obligé alors, pour en juger, d'avoir recours à l'injection aux animaux de laboratoire.

Par ensemencement en surface sur bouillon de pomme de terre sans glycérine, *Vaudremer* a toujours vu se développer une culture. Celle-ci apparaît parfois très précocement au bout de 48 heures, parfois un peu plus tardivement, mais elle forme, en 25 à 30 jours, un voile très largement étalé. Ce dernier est constitué par des bacilles plus longs que les bacilles tuberculeux ordinaires ; ils sont peu acido-résistants, et d'autant moins qu'on examine un fragment prélevé plus près de la périphérie du voile. La recherche

de la tuberculine dans le bouillon de pomme de terre non glycéринé, sur lequel s'est développée cette culture, est constamment négative.

L'ensemencement en profondeur dans ce même milieu donne des résultats encore plus nets : les bacilles sont encore plus polymorphes, mais surtout, ils ont perdu complètement leur acido-résistance, tandis qu'ils se colorent intensément par le Gram et que certains même sont devenus cyanophiles en peu de jours. Par des examens successifs, *Vaudremer* a constaté que « les formes bacillaires jeunes devenues géantes, se ramifient et bourgeonnent ; puis les bourgeons se détachent et deviennent libres. Leurs dimensions, dit-il, sont très différentes ; les uns volumineux, ressemblent à des cellules de levure émettant parfois un petit bourgeon qui les fait ressembler à une petite calebasse, d'autres, plus petits, sont à la limite de la visibilité. »

De plus, à la suite d'une série de transformations successives, seules persistent, au bout d'un mois, des formes mycéliennes, géantes, ramifiées et des granulations libres, tandis que les formes bactéroïdiennes ou courtes ont complètement disparu.

Ce même auteur a pu faire, avec *Gessard*, des constatations à peu près analogues, en utilisant la solution faible de succinate d'ammoniaque, à la surface de laquelle se développe une culture en voile, abondante, formée d'éléments très polymorphes « les uns en calebasse, les autres longs et sinueux, mais toujours très fortement granuleux ». Ici aussi, les granules libres sont abondantes et les préparations en sont parfois parsemées.

De ces multiples formes bactériennes, quelques-unes, rares, sont encore fuchsinophiles et acido-résistantes ; la plupart ont perdu cette dernière propriété et gardent bien le Gram ou simplement le violet de gentiane.

Ces modifications au point de vue forme et au point de vue coloration peuvent aussi apparaître sur les milieux solides pauvres, synthétiques ou empiriques, tels que gélose au bouillon Martin sans glycérine, gélose au bouillon de pomme de terre.

Les colonies sont alors constituées par des bâtonnets longs, grêles, sinueux et granuleux, amincis à leurs extrémités, se colorants mal au bleu, bien au Gram, et dépourvus d'acido-résistance.

Il est à remarquer que toutes ces cultures modifiées reprennent des caractères absolument normaux et récupèrent leur acido-résistance, en peu de jours, le plus souvent lorsqu'on les transporte sur pomme de terre glycinée ou sur tout autre milieu nutritif riche.

Vaudremer signale de plus, au sujet de la virulence, que deux souches, l'une bovine, l'autre humaine, également pathogènes pour le cobaye, lui ont donné des résultats opposés après culture prolongée sur gélose ordinaire. La première produisait alors, chez l'animal, une tuberculose classique dans les délais normaux ; la seconde, ne déterminait plus qu'une réaction locale et passagère. Malgré tout, il est à son avis logique d'escompter, en principe tout au moins, une atténuation et même une disparition du pouvoir pathogène que ces souches peuvent retrouver

huit à dix mois après avoir été transportées sur un milieu d'origine animale, sérum de bœuf ou de cheval, non chauffé, recueilli aseptiquement et glycérimé à 5 %.

*
**

Devant ces constatations, *F. Arloing* et *A. Dufourt* eurent l'idée d'ensemencer, sur ce milieu nouveau qu'est la gélose à la pomme de terre, diverses souches de tuberculose homogène, pour voir comment elles s'y comporteraient. Déjà, en 1908, *S. Arloing* avait remarqué, en les cultivant à température élevée (44°), un allongement considérable des éléments microbiens, certains prenant l'aspect d'un long filament terminé en massue, parfois ramifié; ces formes, rares au début, arrivaient, à partir de la dix-septième ou dix-huitième génération, à l'emporter peut-être sur les formes bacillaires normales primitives.

Dans les cultures homogènes, faites sous pression de une atmosphère et demi, il parvint encore à troubler de façon plus intense la morphologie : « A partir de la dix-huitième génération, dit-il, les bacilles de la partie profonde étaient presque tous allongés, mais quelques-uns seulement étaient très longs et polyarticulés. La majorité commençait à s'étirer dans la partie moyenne et à se renfler vers les extrémités. Dans le voile, la plupart des bacilles étaient allongés; leur partie moyenne, comme élargie, contenait un à plusieurs grains, retenant fortement la fuchsine phéniquée, et d'autant plus visibles, que le bacille lui-même était peu coloré. Parmi ces individus pâles, se

détachaient, çà et là, de longs bacilles bien colorés, pourvus de grains ou de segments protoplasmiques plus foncés et de ramifications renflées en massue à l'extrémité. »

Plusieurs souches, humaines, bovine, aviaire, furent utilisées par *F. Arloing* et *A. Dufourt* dans leurs recherches. Toutes ne fournirent pas, de façon régulière, des formes « mycéliennes », seule une souche humaine donna constamment sur gélose à la pomme de terre (milieu *Vaudremer*) des formes tout à fait remarquables et vraiment surprenantes pour un observateur non prévenu :

Au bout de 15 à 20 jours, sur ce milieu, la culture est nettement apparente ; l'aspect général macroscopique est presque normal, à peine peut-on remarquer que la colonie est moins plissée, non granuleuse, formant une couche mince peu surélevée, presque partout égale.

Sur les lames, après coloration, on reconnaît facilement des bacilles normaux à tous points de vue, leur forme, leurs dimensions, leur coloration rappellent absolument le type classique. Mais déjà certains attirent l'attention par leur longueur qui représente 15 à 20 fois celle d'un bacille de Koch habituel. Ils sont minces, plus ou moins rectilignes, non ramifiés, peu acido-résistants dans l'ensemble, composés alternativement de zones bien colorées, séparées par des intervalles plus étroits, qui ne sont pas, ou à peine, teintés par les colorants. *F. Arloing* et *Dufourt* les désignent sous le nom de « *Bacilles Filamenteux* ».

Quelques jours plus tard, à partir du vingtième en

moyenne, on voit apparaître quelques formes plus complètes. Ce sont les « *bacilles ramifiés* », dont l'aspect est presque exactement celui d'un mycélium présentant de véritables touffes finement et abondamment ramifiées. D'un point central assez compact ou d'un axe filamenteux partent en tous sens de fins prolongements dont l'épaisseur moyenne est assez proche de celle d'un bacille ordinaire. Ces prolongements s'entrecroisent souvent, se ramifient, présentent des divisions primaires ou secondaires « sur lesquelles se branchent, à leur tour, des ramifications tertiaires. L'arborisation est parfois poussée très loin et atteint une grande richesse de subdivision. »

Souvent apparaît, greffé latéralement sur une de ses ramifications d'ordre divers, et s'en détachant à angle à peu près aigu, un corps bacillaire de dimensions normales, et qui, envisagé isolément, ne diffère en rien d'un bacille tuberculeux habituel.

Certains des filaments principaux se terminent à leur extrémité libre par un renflement en massue où par un véritable crochet. La constitution des formations mycéliennes est analogue à celle des bacilles filamenteux et, pour elle aussi, on constate cette même alternance de granulations bien colorées et de zones qui sont à peine acido-résistantes. « Les formes bacillaires normales courtes, disent dans leur description *Arloing* et *Dufourt*, ainsi que les éléments courts bacilliformes qui hérissent latéralement les dernières subdivisions des filaments mycéliens, sont les plus acido-résistants. » Il en est de même pour de nombreux bacilles normaux isolés qui entourent sur la

préparation les diverses touffes ramifiées, et qui, en certains points, sont groupés au loin d'elles en nombre tellement important qu'ils paraissent, comme des fruits arrivés à maturité, s'être détachés du rameau qui les portait.

Tous ces éléments bacillaires ou mycéliens, sont, dans l'ensemble, mal ou à peine colorés par le Gram. Remis sur milieux usuels — gélose glycinée ou milieu de Pétroff — ils reprennent rapidement un aspect classique, ils redeviennent franchement acido-résistants et, dès le huitième jour, les ramifications d'allure myélienne ont complètement disparu.

Ces formes luxuriantes, obtenues à partir de cultures homogènes, viennent à l'appui des constatations faites par *S. Arloing* pour ces mêmes cultures. Elles paraissent, en somme, n'être, grâce à un milieu plus favorable, que le développement de celles qu'avait obtenu cet auteur en les faisant pousser sur des milieux nutritifs riches, mais à des températures ou à des pressions en quelque sorte dysgénésiques.

De même, elles concordent avec la plupart des résultats obtenus par *Vaudremer* et, comme eux, prouvent que le bacille de Koch se modifie, suivant le milieu, de façon considérable et même inattendue.

Cycle évolutif probable du bacille tuberculeux

Les faits anciennement observés concernant le bacille tuberculeux ou sa morphologie, certaines constatations d'ordre bactériologique ou clinique, ont laissé, depuis longtemps, entrevoir pour ce microorganisme la possibilité de n'être pas toujours le classique bâtonnet acido-résistant identique à lui-même. Les noms de *Metchnikoff*, de *Strauss*, de *S. Arloing*, de *Ferran*, sont attachés à ces premières recherches, qui ouvrirent en quelque sorte la voie aux travaux plus récents. Ceux-ci, conduits plus systématiquement et dans un sens bien déterminé, permettront d'affirmer qu'on s'est attardé trop longtemps à l'étude d'une forme bien définie, mais qui ne doit plus être considérée que comme passagère et momentanée. Le mérite en revient, en France, à *Vaudremer*, qui, grâce à ses tenaces investigations, poursuivies pendant de nombreuses années, a, sur ce point, apporté d'importants et multiples renseignements.

Bien des inconnus s'y glissent sans doute encore ; néanmoins, il semble possible de fixer déjà, au moins provisoirement, quelques points du développement morphologique du bacille tuberculeux, tels que permettent de les envisager les recherches de laboratoire :

Simple grain arrondi, d'aspect cocciforme ou, au contraire, représenté parfois par une véritable touffe mycélienne luxuriante de laquelle se détachent

les bâtonnets, avec toutes les dimensions intermédiaires à ces deux extrêmes, il semble, dans les cultures très récentes sur milieu glycérimé apte à son parfait développement, passer par un stade indifférencié, correspondant à la « *substance cyanophile* ». De cette substance il se différencie peu à peu sous forme de corpuscules granulaires très gramophiles, autour de certains desquels s'échaffaude une charpente filamenteuse. Grâce à celle-ci, on peut déjà reconnaître, bien constitué, le bâtonnet, alors devenu acido-résistant dans les milieux riches. Mais sa vie sous cette forme n'aura que peu de durée, car, bientôt, lui-même il se désagrégera et ne laissera à sa suite que ses corpuscules constitutants, eux-mêmes capables d'être le point de départ d'une nouvelle colonie normale.

Ces divers stades peuvent être obtenus, au moins partiellement, de façon isolée, grâce aux différents milieux de *Vaudremer* ; ils peuvent l'être aussi, dans des conditions déterminées, en partant de produits pathogènes. On peut ainsi mieux étudier les rapports qui existent entre eux, mieux suivre, en quelque sorte, leur évolution.

Au même titre l'acido-résistance ne doit plus être considérée que comme une propriété transitoire et, jusqu'à un certain point, éphémère, même dans les colonies normales ; elle ne doit plus être regardée comme un caractère différentiel presque spécifique, car, si elle appartient au bâtonnet adulte, elle peut faire défaut dans les phases antérieures ou consécutives à ce stade. Elle est surtout sous la dépendance

du milieu nutritif duquel, par adaptation, le bacille de la tuberculose tirera nombre de ses caractères.

Ainsi en est-il pour ce qui concerne la production de tuberculine, dont la quantité s'abaisse progressivement jusqu'à disparaître même, lorsque certains éléments manquent ou suffisent exactement à la culture des colonies.

Il reste maintenant à envisager longuement l'existence d'une autre propriété particulière du bacille de Koch, propriété en rapport, selon toute vraisemblance, avec les modifications qu'il présente au cours de son développement, et dont la découverte remonte aux expériences effectuées par *Fontès*, en 1910.

Elles ont été le point de départ de recherches spécialement importantes au cours de ces dernières années, et ont, en quelque sorte, ouvert un chapitre nouveau de la biologie du bacille ou mieux du « *virus tuberculeux* ».

CHAPITRE III

Les " Formes filtrantes " du bacille tuberculeux

En 1910, Fontès, de Rio-de-Janeiro, voulant prouver que les granulations, parfois de dimensions trop réduites pour être décelées par le microscope, sont à l'origine des bacilles tuberculeux, eut, le premier, l'idée de filtrer du pus d'abcès froid sur bougie Berkefeld.

Les résultats qu'il obtint par l'inoculation du filtrat aux cobayes lui prouvèrent que ces derniers avaient des propriétés pathogènes particulières et, à vrai dire, un peu différentes de celles que possèdent les cultures ou les produits pathologiques divers.

De ces recherches, ainsi que d'autres travaux, il citait cette conclusion que « la granulation est dans la tuberculose un élément vivant et infectant, qu'elle exerce la fonction essentielle dans la vie du bacille,

dont elle est, en quelque sorte, l'unité vitale ». Rien, pour lui, ne démontre mieux son pouvoir infectant que le fait de pouvoir les séparer des bacilles dans un pus tuberculeux grâce à la filtration.

A son avis, « la granulation peu rester latente ou évoluer si lentement que la présence des bacilles ainsi formés ne cause aucun dommage spécial » ; ainsi pourrait-on sans doute expliquer de nombreux cas cliniques, tels que la scrofule ou le rachitisme, dont, après certains auteurs, il admet l'origine tuberculeuse.

Ces considérations concernant la morphologie et certains caractères biologiques du bacille de Koch sont, à vrai dire, assez proches, au moins par certains côtés, des conclusions auxquelles aboutissent les recherches plus récentes, et déjà *Fontès*, envisageant le problème nouveau qu'elles posent vis-à-vis de l'hérédité tuberculeuse, pensait que « rien ne s'oppose à la transmission des granulations au fœtus, étant données leurs dimensions qui sont compatibles à leur passage à travers un filtre.

Ces constatations faites par *Fontès* en filtrant du pus tuberculeux n'eurent, sur le moment, que peu de retentissement.

Ses expériences furent cependant reprises, deux ans plus tard, par *Philibert* qui, opérant sur du pus provenant de lésions bacillaires diverses (arthrites, ganglions, abcès froid...), n'obtint qu'un résultat positif et, après des difficultés de filtration telles, qu'il concluait, pour ce cas, à une perméabilité anormale de la bougie.

La question sommeille jusqu'en 1923, mais, à cette époque, *Vaudremer* publie les résultats auxquels il est parvenu par des procédés particuliers, et, sans envisager alors l'action pathogène des filtrats, montre qu'ils sont susceptibles de fournir une culture dépourvue d'éléments acido-résistants, mais capables d'acquérir cette propriété lorsqu'elle est repiquée sur milieux riches.

Dès lors, une série de recherches sont instituées de divers côtés et le nombre des travaux parus depuis cette époque sur la filtration des produits tuberculeux est vraiment considérable. En même temps qu'ils en font connaître les résultats expérimentaux au point de vue bactériologique, ils montrent que le bacille tuberculeux possède, dans ces conditions, un pouvoir pathogène spécial et surtout ils font entrevoir la possibilité de donner à certains faits cliniques une interprétation différente de celle qui était admise jusqu'alors.

1. — Technique de la filtration des divers produits tuberculeux

Elle est simple et ne diffère en rien de celle employée couramment en bactériologie pour les différentes filtrations microbiennes. La plupart des expérimentateurs ont utilisé les bougies Chamberland, modèle L_3 ou L_2 ; ce sont aussi celles qui ont été employées, le plus souvent modèle L_3 , dans le laboratoire du Professeur *Arloing*. Cependant, dans quelques

dont elle est, en quelque sorte, l'unité vitale ». Rien, pour lui, ne démontre mieux son pouvoir infectant que le fait de pouvoir les séparer des bacilles dans un pus tuberculeux grâce à la filtration.

A son avis, « la granulation peu rester latente ou évoluer si lentement que la présence des bacilles ainsi formés ne cause aucun dommage spécial » ; ainsi pourrait-on sans doute expliquer de nombreux cas cliniques, tels que la scrofule ou le rachitisme, dont, après certains auteurs, il admet l'origine tuberculeuse.

Ces considérations concernant la morphologie et certains caractères biologiques du bacille de Koch sont, à vrai dire, assez proches, au moins par certains côtés, des conclusions auxquelles aboutissent les recherches plus récentes, et déjà *Fontès*, envisageant le problème nouveau qu'elles posent vis-à-vis de l'hérédité tuberculeuse, pensait que « rien ne s'oppose à la transmission des granulations au fœtus, étant données leurs dimensions qui sont compatibles à leur passage à travers un filtre.

Ces constatations faites par *Fontès* en filtrant du pus tuberculeux n'eurent, sur le moment, que peu de retentissement.

Ses expériences furent cependant reprises, deux ans plus tard, par *Philibert* qui, opérant sur du pus provenant de lésions bacillaires diverses (arthrites, ganglions, abcès froid...), n'obtint qu'un résultat positif et, après des difficultés de filtration telles, qu'il concluait, pour ce cas, à une perméabilité anormale de la bougie.

La question sommeille jusqu'en 1923, mais, à cette époque, *Vaudremer* publie les résultats auxquels il est parvenu par des procédés particuliers, et, sans envisager alors l'action pathogène des filtrats, montre qu'ils sont susceptibles de fournir une culture dépourvue d'éléments acido-résistants, mais capables d'acquérir cette propriété lorsqu'elle est repiquée sur milieux riches.

Dès lors, une série de recherches sont instituées de divers côtés et le nombre des travaux parus depuis cette époque sur la filtration des produits tuberculeux est vraiment considérable. En même temps qu'ils en font connaître les résultats expérimentaux au point de vue bactériologique, ils montrent que le bacille tuberculeux possède, dans ces conditions, un pouvoir pathogène spécial et surtout ils font entrevoir la possibilité de donner à certains faits cliniques une interprétation différente de celle qui était admise jusqu'alors.

1. — Technique de la filtration des divers produits tuberculeux

Elle est simple et ne diffère en rien de celle employée couramment en bactériologie pour les différentes filtrations microbiennes. La plupart des expérimentateurs ont utilisé les bougies Chamberland, modèle L_3 ou L_2 ; ce sont aussi celles qui ont été employées, le plus souvent modèle L_3 , dans le laboratoire du Professeur *Arloing*. Cependant, dans quelques

communications, on voit que parfois certains auteurs se sont servi de bougies Berkefeld.

Dan ces recherches concernant les formes filtrantes du bacille de Koch, aussi bien que pour toute autre filtration, la bougie doit être l'objet d'une vérification minutieuse. Celle-ci doit être faite d'abord sous eau, au moyen d'une poire à pression bien ajustée, qui permet de déceler toute zone altérée au point de laisser échapper de fines bulles aériennes. Mais ce procédé est loin d'être suffisant, aussi est-il nécessaire de s'assurer, par ensemencement ou par inoculation à l'animal, de la stérilité du produit de filtration, après avoir eu soin d'additionner le liquide à filtrer d'une culture de virulence connue et d'autre part facile à cultiver rapidement sur les milieux usuels. Ainsi, l'inoculation à l'animal restant sans effet immédiat, tandis que parallèlement l'ensemencement d'une partie du filtrat reste stérile après 48 heures d'étuve à 37°, la qualité de la bougie ne peut être suspectée.

Enfin, dans ces mêmes conditions, on peut, avant de l'utiliser pour l'inoculation, conserver, pendant la même durée à l'étuve, la totalité du produit de filtration.

Il nous a paru utile d'éviter une source de contamination en paraffinant largement la surface du bouchon de caoutchouc qui enserre la base de la bougie et la maintient dans le goulot du récipient sous-jacent. Il se produit en effet souvent, sous l'influence de la dépression, et quelles que soient les précautions prises pour obtenir une fermeture her-

métique, un minime passage d'air entre la base de la bougie et l'orifice du bouchon qui la maintient. Ce passage d'air se traduit parfois par l'apparition, à ce niveau, de fines bulles aériennes qui finissent par constituer là une véritable mousse.

*
**

Les divers produits à filtrer ne peuvent être tous employés sans préparation. A côté des liquides pathologiques peu denses (urines, liquide céphalo-rachidien, liquide pleural) que l'on peut verser tels quels dans la bougie, il en est d'autres pour lesquels on doit recourir à la dilution, au risque de n'obtenir aucun filtrat. En effet, le pus des abcès froids, le caséum des diverses lésions, sont toujours trop consistants ou trop visqueux si l'on n'a pas soin des additionner en proportions variables de sérum physiologique ; on risquerait alors d'aboutir à un échec, ainsi qu'il advint en 1912 à *Philibert* qui, filtrant directement du pus d'abcès froid, n'obtint, une fois sur douze, aucun résultat après 15 jours de tentative.

Pour les cultures, il est facile de les émulsionner soit dans du bouillon, soit dans un autre liquide, mais il est nécessaire d'obtenir une émulsion homogène jusqu'à disparition des petits grumeaux visibles à l'œil nu. Quand, enfin, on a l'intention d'effectuer la recherche des formes filtrantes du bacille tuberculeux dans des fragments d'organes plus ou moins altérés (ganglions, rate, poumons, foie...), il faut commencer par effectuer un broiement complet de ces

divers tissus ; un résultat satisfaisant ne peut être obtenu si on n'utilise, pour ce faire, un corps inerte pulvérulent, tel que la poudre de verre pilée, stérilisée. Il suffira, quand on aura obtenu une bouillie homogène, de la diluer dans des proportions assez notables, soit avec de l'eau distillée, soit, mieux, avec du sérum physiologique.

A plusieurs reprises, ayant voulu filtrer du sang de sujets tuberculeux ou du sang du cordon prélevé au moment de la naissance, nous avons pu constater qu'on y parvenait très difficilement. Il n'est en général par suffisant d'empêcher, par adjonction d'une solution citratée, la formation du caillot qui engloberait en grande partie, tout au moins, la majorité des éléments figurés ; il est bien préférable d'avoir recours au laquage, encore faut-il que la quantité d'eau ajoutée au sang soit supérieure à celle de ce dernier, car le sérum passe avec peine au travers de la porcelaine dont il paraît, au moins jusqu'à un certain point, obstruer les pores quand la dilution n'a pas été faite à un taux suffisant.

Toutes les filtrations effectuées dans le laboratoire du Professeur Arloing l'ont été dans les conditions que nous venons de rapporter. De plus, dans tous les cas, elles ont été faites par aspiration en utilisant la dépression créée au moyen de la trompe à eau et mesurée manométriquement. Pour les produits liquides, de densité voisine de celle de l'eau, il est suffisant d'utiliser une faible dépression équivalente à 15 ou 20 cmc. d'eau ; par contre, pour le pus, même fortement dilué, pour les émulsions de tissus, pour le

sang, on est obligé en général de pousser plus loin l'aspiration, et, dans ces cas, même avec une dépression égale à 25 ou 30 cmc. d'eau, la filtration se fait très lentement, et il faut plusieurs heures, souvent sept ou huit, pour obtenir une quantité de filtrat suffisante. Il semble cependant préférable, afin de ne pas fausser les résultats de la filtration, de ne pas dépasser ce chiffre et même de rester largement au-dessous, quitte à mettre plus longtemps.

Ces résultats, on peut les mettre en évidence par deux procédés principaux : la culture, l'inoculation aux animaux.

A. — *Culture des filtrats*

Elle a été réalisée, pour la première fois, par *Vaudremer*, en utilisant des cultures de bacilles tuberculeux, cultures obtenues dans des conditions particulières, cultures en quelques sorte atypiques et dont le pouvoir pathogène sur l'animal était, après douze repiquages, devenu très minime, l'injection déterminant seulement « un nodule au point d'inoculation sous-cutané, sans lésion ultérieure de tuberculose classique ».

Ces cultures atypiques sont celles obtenues sur les milieux pauvres, spécialement bouillon de pomme de terre, dans lequel *Vaudremer* avait constaté les modifications de forme et de colorabilité que nous avons décrites précédemment. Celles-ci sont, nous l'avons vu, surtout appréciables dans les ensemencements en profondeur, elles se voient avec le vieillissement de

la culture qui permet « de constater une série de transformations bacillaires, se succédant toujours en suivant le même cycle ». Nous savons déjà que l'existence, à côté des formes mycéliennes, des granulations libres non acido-résistantes et de dimensions très différentes « les unes à peine visibles, les autres très grosses, atteignant les dimensions des cellules des levures », est une des principales caractéristiques de ces cultures, tout au moins au bout d'un certain temps de développement.

La filtration de semblables cultures homogènes en bouillon de pomme de terre ne fournit pas, comme on pourrait le supposer à priori un liquide stérile. En effet, *Vaudremer* a montré que, si l'on porte ce dernier à l'étuve, on voit rapidement, parfois dès la 48^{me} heure, se produire au fond du tube un léger dépôt pulvérulent, dont l'examen prouve qu'il est constitué par des formes mycéliennes ramifiées, par des granulations, les unes et les autres analogues, en tous points, à celles de la culture initiale. Or, il ne s'agit pas de fautes techniques ou d'artifices de préparation, car toutes les expériences de contrôle instituées par cet auteur ont abouti aux mêmes résultats.

De plus, si l'on ensemente ce filtrat à nouveau dans du bouillon de pomme de terre — milieu pauvre — on y voit se reproduire, au bout de trente jours environ, des sous-cultures dont les éléments sont absolument identiques et ont les mêmes propriétés tinctoriales. Transportées alors sur les milieux usuels, en particulier sur milieu de Pétroff et sur pomme de

terre glycinée, elles redonnent difficilement, lentement et par exception, des bacilles acido-résistants, d'allure classique, excessivement rares, tandis qu'avant la filtration, et même en utilisant une culture à son douzième repiquage, on la voyait produire, sur pomme de terre glycinée, la forme habituelle du bacille de Koch.

Cependant, les sous-cultures de filtrats ne sont pas absolument dépourvues de pouvoir pathogène; elles en conservent un, à vrai dire particulier, et sur lequel nous aurons à revenir plus longuement dans les pages suivantes.

Certains expérimentateurs, n'ayant pu obtenir de résultats par culture de liquide filtré sur milieu de Pétroff, *Vaudremer* rappelait, en 1921, qu'il en était normalement ainsi d'après ses expériences initiales, et insistait sur cette opposition des résultats, négatifs de façon constante sur pomme de terre glycinée, négatifs, dans la grande majorité des cas, sur milieu de Pétroff, avec l'obtention régulière d'une culture en bouillon de pomme de terre ou sur gélose à la pomme de terre, culture non acido-résistante, différente des cultures normales, car elle constitue une forme « involuée ».

*
**

Poussant plus loin l'investigation dans ce même domaine, *Vaudremer*, en compagnie d'*Hauduroy*, a montré d'autre part qu'il n'est pas nécessaire de s'adresser à des bacilles cultivés sur milieu pauvre, et, par conséquent, modifiés dans leur forme. En par-

tant de colonies normales en milieu riche, prélevées à la surface de la pomme de terre glycinée par exemple, et émulsionnées dans de l'eau physiologique, on obtient de même, après deux à trois semaines d'étuve à 38°, une culture du filtrat. Celui-ci présente alors un trouble léger au niveau du fond du tube et l'examen y révèle, exactement comme dans les expériences précédentes, des éléments mycéliens et des granulations dépourvus d'acido-résistance.

Des résultats presque identiques sont obtenus en s'adressant à une culture en milieu identiques, en l'occurrence celle qui se développe dans l'eau peptonée glycinée contenue au-dessous de l'étranglement d'un tube à pomme de terre. Dans ces conditions, *Vaudremer* et *Hauduroy* voient très rapidement, après 48 heures d'étuve à 38°, se produire un dépôt au fond du tube ; il est, lui aussi, constitué par un fin mycélium retenant dans ses mailles des granulations jaunâtres, il semble se désagréger sous l'influence d'une agitation énergique car le liquide surnageant, resté clair, se trouble alors.

La différence de temps qui s'écoule avant l'apparition d'une culture, suivant que l'on s'adresse à l'émulsion de colonies dans du sérum physiologique ou, au contraire, à la suspension microbienne dans l'eau peptonée glycinée, prélevée au fond du tube, est due, d'après ces auteurs, à ce que, dans le premier cas, on a recours à un milieu relativement pauvre. Cette hypothèse est confirmée par le fait que l'on obtient des cultures de même aspect dans les deux cas si, immédiatement après l'infiltration, on ense-

menne le liquide contenu dans de l'eau peptonée à 2 %. Ces cultures sont, comme du reste les premières, repiquables en série, elles présentent toujours un aspect identique particulier, rappelant à s'y méprendre les descriptions faites par *Besançon* et *Philibert* à propos des coupes de voiles jeunes. On y voit, en effet, « un lacs délicat de filaments anastomosés entre eux. Sur ces filaments, apparaissent des grains inégalement distants les uns des autres, fortement colorés. Le volume de ces grains varie entre la limite de la visibilité et les dimensions d'un grain de millet. De place en place, on y voit en outre des formes bacillaires courtes ou longues, granuleuses, incurvées ou rectilignes. Ces éléments, qui se colorent mal au bleu de méthylène, prennent fortement le violet de gentiane, les grains sont Gram-résistants, les formes filamenteuses ne le sont pas.



Ces constatations faites par *Vaudremer* et exposées par lui dans plusieurs publications, spécialement à l'occasion du *Congrès de Médecine de Bordeaux*, en 1923, ou à diverses réunions de la Section d'Études Scientifiques de l'Œuvre de la Tuberculose et de la *Société de Biologie*, ont été confirmées par *Besançon* et *Hauduroy*, qui, expérimentant sur trois couches de tuberculose récemment isolées de crachats ou de liquide pleural, ont obtenu des résultats exactement superposables. S'adressant à des cultures en milieu pauvre et, d'autre part, à des bacilles normaux

poussés dans l'eau peptonée glycinée, ou à des colonies émulsionnées dans du sérum physiologique, ils ont vu, eux aussi, le filtrat produire des formes filamenteuses non acido-résistantes.

Par contre, d'autres expérimentateurs n'ont pas réussi à cultiver les filtrats de divers produits tuberculeux. Parmi eux, il faut citer *Calmette* et *Valtis*, — *Durand*, — *Durand* et *Charchanski*. Remarquons que les expériences instituées par ces divers auteurs s'écartent toutes, par quelques points, des règles préconisées par *Vaudremer*, dont elles ne peuvent, dans ces conditions, infirmer en quoi que ce soit les résultats. Certains se sont adressés directement à des filtrats de produits pathologiques ; quant aux autres, ils ont utilisé des filtrats provenant de cultures normales, mais ils ont pratiqué lesensemencements sur milieux riches, tels que : pomme de terre glycinée, milieux de *Pétroff* ou *Dorset*. Or, nous avons vu à plusieurs reprises que ce sont là des milieux absolument défavorables, sur lesquels on ne peut obtenir de résultats, sinon de façon accidentelle en quelque sorte, et pour le deuxième d'entre eux seulement.

Ainsi donc, *Vaudremer* et *Hauduroy*, se plaçant dans des conditions expérimentales rigoureuses, — c'est-à-dire vérification physique et bactériologique des bougies — ont prouvé, par la culture, l'existence pour le bacille tuberculeux de formes filtrables, invisibles, capables de donner naissance par la suite à une forme visible. Cette dernière est, à vrai dire, assez modifiée, analogue par certains points aux formes atypiques, obtenues dans les milieux pauvres, mais

forme visible. Cette dernière est, à vrai dire, assez cyanophiles et granuleuses, que contiennent en proportions notables les cultures développées dans des conditions absolument normales.

Avec eux on peut, sans effort d'imagination, admettre l'existence, au cours du développement du bacille de Koch, d'éléments non acido-résistants, certains de dimensions très réduites et du domaine de l'infra-visible. Quant à leur pouvoir de régénération des bacilles acido-résistants classiques, il semble lié plus aux conditions de milieu qu'à leurs propriétés propres. L'expérimentation sur l'animal va du reste nous en apporter une preuve absolument indiscutable.

B. — *Inoculation des filtrats à l'animal*

Ce procédé est de beaucoup le premier en date, car il a été utilisé dès 1910 par *Fontès* dans ses recherches qui sont à l'origine de toutes celles effectuées depuis, et, si alors les faits qu'il rapportait pouvaient sembler discutables, à l'heure actuelle il ne saurait en être de même à la suite des résultats concordants obtenus de sa part.

C'est aussi le procédé qui donne les résultats les plus complets et qui élargit le champ d'investigations dans un domaine où une assez grande partie du travail est encore à l'état d'hypothèse.

L'injection au cobaye de filtrats de pus tuberculeux, montra à cet auteur que les animaux sacrifiés, un et cinq mois après l'inoculation, présentaient des lésions discrètes, ne rappelant en rien les lésions tuberculeu-

ses normales, localisées aux organes lymphoïdes et, accessoirement dans un cas, aux poumons; lésions dans lesquelles l'examen direct ou la réinoculation permettaient de mettre en évidence l'existence de bacilles tuberculeux peu nombreux, colorés de façon caractéristique par l'hématoxiline et le Ziehl, et résistant à la décoloration par l'alcool.

Il avait remarqué aussi que ces cobayes présentaient un état de santé normal en apparence; que, d'autre part, chez eux, à la suite de l'injection infectante, ne se produisait pas le chancre d'inoculation habituel. Il concluait de ses expériences : « Que le matériel d'infection s'atténue par la filtration », et que, grâce à de semblables observations, on peut entrevoir sous quelles formes se cachent certaines tuberculoses latentes avant leur éclosion.

TECHNIQUE ET MODE D'INOCULATION

La technique de filtration est ici, pour les nombreux produits à utiliser, en tout semblable à celle que nous avons décrite au début de ce chapitre. Les mêmes précautions sont à prendre pour la vérification des bougies, et l'on ne saurait trop insister sur l'utilité d'ajouter au matériel brut une culture quelconque, que l'on sait pathogène dans de courts délais pour l'animal en expérience. Il sera bon aussi de vérifier par culture la stérilité du filtrat. D'autre part, les animaux seront isolés pour les mettre à l'abri d'une contagion toujours possible bien que rare, et l'on aura soin de les maintenir dans des cages neuves ou n'ayant pas servi antérieurement à des cobayes

tuberculeux. Enfin, leur poids sera vérifié au début et noté par la suite de façon régulière.

Le filtrat étant préparé, et toute cause d'erreur étant ainsi éliminée aussi rigoureusement qu'il est possible de le faire, on peut procéder à l'inoculation. Pour celle-ci, on dispose de plusieurs voies :

A) *La voie sous-cutanée* est la plus commune à coup sûr, c'est aussi celle dont on semble avoir usé habituellement, car, en dehors de sa simplicité technique, elle seule permet d'apprécier par la suite directement les réactions locales ou les réactions ganglionnaires dans le territoire correspondant et d'en suivre l'évolution ; de même qu'on peut aussi constater leur absence et ce fait négatif n'est point sans avoir une certaine importance.

Les doses employées par voie sous-cutanée ont été assez variables. On se rend compte, en parcourant les publications sur ce sujet, qu'elles ont oscillé entre 4 et 20 cmc. et encore faut-il signaler que dans beaucoup de compte-rendus il n'en est pas fait mention. Il semble cependant préférable, à priori, d'injecter des quantités relativement importantes, car il est impossible de prévoir le pouvoir pathogène du filtrat, pouvoir sans relation directe avec la richesse en bacilles de Koch du produit brut dont on est parti.

Dans ces conditions, il est vraisemblable que l'on augmente, au moins dans certains cas, les chances de succès, d'autant plus que souvent on a dû procéder avant filtration à une dilution plus ou moins étendue.

Dans certains cas, et pour obtenir ce résultat, on peut, à quelques jours d'intervalle, répéter à plusieurs reprises ces injections sous-cutanées dans les même zones. Il suffit de conserver le filtrat à l'étuve pendant le temps nécessaire et de prélever chaque fois, de façon rigoureusement aseptique, la quantité que l'on a l'intention d'inoculer.

Le lieu d'injection sera le plus souvent la racine des membres postérieurs, au niveau de la face interne, ou la parti inférieure de la paroi abdominale, zone plus étendue où le tissu cellulaire est plus lâche, ce qui permet d'introduire des quantités plus considérables en une seule fois.

b) *La voie intra-péritonéale*, si elle ne permet pas de suivre les réactions locales ou ganglionnaires consécutives à l'injection, a l'avantage de se prêter à une absorption plus rapide du liquide, et ceci au niveau d'une surface très importante. D'autre part, elle présente l'avantage de permettre parfois des localisations particulières, ainsi que *Vaudremer* et *Durand* ont pu le constater en 1924 sur un cobaye sur lequel ils virent se développer, longtemps après, une orchite dont le pus fourmillait de bacilles.

Enfin et surtout, il semble, comme nous aurons l'occasion de le voir plus loin, que l'on obtienne par ce procédé une infection plus rapide, en même temps que plus facile à contrôler, car les localisations en sont alors relativement plus diffuses, bien que limitées en général, elles aussi, au système ganglionnaire. Ce fait a été mis en évidence par *Valtis* qui a insis-

té, à juste titre, dans une communication à la *Société de Biologie*, sur la rapidité des résultats fournis par l'inoculation intra-péritonéale.

c) *La voie intra-veineuse* a été, elle aussi, utilisée par *Vaudremer* ; grâce à elle, on peut espérer une plus grande dissémination du filtrat dont on recherche le pouvoir infectant. Il ne faut pas en attendre des résultats rapides, comme on pourrait le supposer de prime abord, mais bien plutôt une plus grande diffusion des lésions dont les caractères peuvent être assez particuliers, telles ces périarthrites chroniques ankylosantes du type conjonctif signalées par cet auteur.

Pour réaliser ces injections intra-veineuses, il est nécessaire, quand on s'adresse au cobaye, de pratiquer une dénudation d'une des veines jugulaires, opération facile du reste à réaliser et bien supportée par l'animal ; sur le lapin il est en général possible de ponctionner directement la veine marginale de l'oreille.

2. — Temps d'apparition des résultats

Il est impossible dans cet ordre d'idée de fixer des limites précises. Les lésions déterminées sur l'animal par l'inoculation de filtrats tuberculeux n'étant point, dans l'ensemble, décelables par le simple examen macroscopique et ne pouvant être confirmées avec certitude que par des recherches d'ordre microscopique. Cependant, de toutes les constatations rapportées par

les différents expérimentateurs, on peut conclure que, dans l'ensemble, il faut attendre deux mois et demi à trois mois environ pour sacrifier l'animal et examiner alors ses divers organes avec le maximum de chance de succès. En effet, nous aurons l'occasion de voir par la suite qu'il n'y a pas toujours intérêt à laisser survivre l'animal pendant un laps de temps beaucoup plus prolongé lorsqu'on désire mettre en évidence l'action pathogène.

Mais il s'en faut de beaucoup qu'un tel délai constitue dans tous les cas un minimum indispensable, et souvent il est possible d'obtenir beaucoup plus précocement des résultats positifs, soit directement, soit indirectement par l'intermédiaire des réinoculations d'organes. Déjà en 1910, *Fontès*, ayant sacrifié un cobaye inoculé sous la peau de la cuisse un mois auparavant avec un filtrat de pus tuberculeux, constatait un léger engorgement des ganglions inguinaux correspondants qui étaient durs et hyperhémisés ; il pouvait mettre en évidence des bacilles acido-résistants, dans les frottis de ces ganglions. La rate de ce même animal « était augmentée de volume, présentait une infiltration lymphocytaire et des hémorragies intersticielles, elle contenait des bacilles ». Un fragment de cette rate fut inoculé finement écrasé à un second cobaye, chez lequel, huit jours après, se formait un nodule induré au point d'inoculation, tandis qu'au bout d'un mois on pouvait déceler une hypertrophie des ganglions correspondants suffisante pour qu'on put les extirper. Enfin après cinq mois d'observation, l'animal fut sacrifié et l'autopsie montra des altéra-

tions macroscopiques de divers organes : hyperhémie en foyers limités à la base des deux poumons, augmentation de volume de la rate, sans modification correspondante des ganglions. Dans tous ces organes on put déceler, sur des frottis, la présence de bacilles acido-résistants.

L'inoculation intra-péritonéale de filtrats de produits pathologiques peut provoquer, dans un délai encore plus rapide, des lésions ganglionnaires contenant des bacilles de Koch typiques. Tel est, par exemple, le résultat signalé par *Vallis* en 1925, résultat obtenu en 13 jours, et que nous avons rapporté plus haut : inoculant dans la cavité péritonéale d'un cobaye un filtrat de ganglions trachéobronchiques riches en bacilles et prélevés à l'autopsie d'un enfant, il voyait l'animal en expérience mourir treize jours après et constatait une hypertrophie de ses ganglions trachéobronchique; les frottis faits avec ceux-ci contenaient de nombreux bacilles de Koch, faciles à trouver. Répétant un essai analogue avec le même filtrat conservé pendant huit jours à la glacière, il arrivait à un résultat identique sur un second cobaye, qui, mort lui aussi le treizième jour, présentait un nodule dans le grand épiploon, une adénopathie sous-splénique, des ganglions trachéobronchiques tuméfiés. L'examen de ces divers ganglions et du nodule épiploïque permettait aussi de mettre en évidence des bacilles typiques et nombreux, comme dans le premier cas.

Inversement, on trouve dans les publications concernant les formes filtrantes du bacille tuberculeux

plusieurs constatation dont la découverte fut relativement tardive. Dans un certain nombre, l'autopsie, qui permit d'affirmer le pouvoir infectant du filtrat, ne fut pratiquée que cinq mois après l'inoculation, et même parfois, après un délai plus prolongé encore. Dans le cas de *Vaudremer* que nous avons rappelé, c'est seulement cinq mois après cette inoculation intra-péritonéale, comportant chaque fois un cmc. de filtrat de pus tuberculeux, qu'apparut chez le cobaye une orchite gauche accompagnée de gros ganglions inguinaux. Il est vraisemblable du reste que l'animal, sacrifié précocement et dans les délais que nous avons indiqués au début de ce paragraphe, l'autopsie aurait dévoilé ces lésions, mais elles auraient été certainement plus minimes, moins caractéristiques sans doute, et l'on n'aurait pu préjuger ainsi de leur évolution ultérieure.

On peut, grâce à ces données, supposer la difficulté qu'il y a à vouloir formuler des règles strictes et au surplus inutiles. Il est préférable de connaître simplement les variations qui existent d'un cas à l'autre et surtout suivant les conditions plus ou moins différentes de l'expérimentation. Par la suite, et grâce au nombre des inoculations en série pratiquées à partir d'un même filtrat, il sera sans doute possible de suivre plus exactement la marche des lésions et de déterminer de façon plus exacte le pouvoir pathogène du matériel employé. Déjà, de précieux renseignements peuvent être obtenus par l'emploi de certains procédés spécifiques d'ordre bactériologique ; nous voulons parler de la réaction à la tuberculine que nous étudierons dans un chapitre ultérieur.

C. — *Pouvoir pathogène des filtrats de divers produits tuberculeux*

Nous avons vu précédemment que, seuls jusqu'ici, avaient pu donner naissance à des cultures les filtrats obtenus à partir des diverses cultures en milieux solides et liquides, et surtout à partir de cultures modifiées plus ou moins profondément dans leurs caractères morphologiques, par adaptation à des milieux nutritifs pauvres. Par contre, les tentatives faites en partant des produits pathologiques humains ou animaux, n'ont donné lieu jusqu'ici qu'à des succès.

Il n'en est plus de même, loin de là, quand on s'adresse à l'animal et tout spécialement au cobaye pour mettre en évidence ce caractère pathogène. Nous allons voir les recherches effectuées en ce sens et nous essaierons d'en montrer les résultats.

1. — Cultures de bacilles tuberculeux, filtration, inoculation

a) CULTURES MODIFIÉES

L'inoculation au cobaye du liquide apparemment stérile obtenu par filtration de bacilles tuberculeux modifiés par cultures en profondeur dans des milieux pauvres et qui présentent des formes myvéliennes associées à des formes granulaires plus ou moins nombreuses, produit sur cet animal des réactions très particulières, ainsi qu'il ressort des expériences de *Vaudremer*.

La virulence de ces cultures de filtrats varie en effet dans de notables proportions « suivant le temps plus ou moins long qui les sépare de la souche type dont elles proviennent ».

Par voie sous-cutanée, l'injection d'une culture isolée depuis longtemps, à la dose de 2 cmc., ne produit que des lésions locales consistant en une induration limitée au pourtour du point d'inoculation, induration qui se développe progressivement, atteint son maximum en 8 jours et commence alors à régresser pour disparaître complètement en trois semaines, sans déterminer de tuberculose généralisée.

Par contre, l'inoculation de même dose, par voie intra-veineuse, provoque parfois chez l'animal des péri-arthrites conjonctives rappelant le syndrome de Poncet et, plus communément, une polyadénite généralisée. De ces ganglions, quelques-uns, au bout de

trois ou quatre mois, présentent un début de ramolissement « avec pus caséux à mononucléaires, sans bacilles de Koch » et qui réensemencé sur pomme de terre ou sur milieu de Pétroff donne naissance à des cultures sèches, composées de bacilles en chaînette, acido-résistants. Après une longue série de repiquage portant sur 10 à 12 mois, on obtient des bacilles acido-résistants qui ne sont pas des impuretés ainsi que permettent de l'affirmer diverses contre-épreuves. Le passage à l'animal rendrait donc à ces cultures modifiées leur morphologie et leur acido-résistance, qu'elles avaient perdues ; il leur rend aussi un pouvoir pathogène particulier et en quelque sorte exalté car, si on les injecte dans les veines de cobayes neufs, elles tuent ces animaux en huit à quinze jours dans la proportion de 65 % des cas.

Tels sont les faits rapportés par *Vaudremer*, mais il n'est pas nécessaire d'après cet auteur d'employer des cultures obtenues longtemps après filtration. En effet, on arrivera à des résultats à peu près analogues à partir d'une culture isolée depuis trois mois d'un filtrat enrichi lui-même pendant trois semaines à l'étuve. L'inoculation sous-cutanée ou intra-veineuse, à la dose de 2 cmc., tue le cobaye, d'après ce même auteur, en trois à quinze jours, en déterminant une congestion intense du poumon, de la rate, des surrénales et du péritoine, sans qu'il existe de traces de tuberculose évidente même chez les animaux morts en dernier lieu.

Il est à remarquer que ceux-ci perdent en général une bonne partie de leur poids, la moitié en moyenne,

pendant ce laps de temps ; nous aurons du reste à revenir plus loin sur cette constatation.

b) CULTURES NORMALES

Qu'elles soient sur milieu solide ou en bouillon peptoné glycérimé, ces cultures normales peuvent être aussi à l'origine de formes filtrantes du bacille tuberculeux. Leur action pathogène, pour n'être point constante, n'en présente pas moins des caractères bien tranchés et moins variables que ceux définis par *Vaudremer* pour les cultures atypiques.

Vallis emploie une culture de bacilles tuberculeux humain en bouillon glycérimé, fortement dilué dans de l'eau physiologique, il la filtre après avoir maintenu ce mélange pendant trois jours à l'étuve, à 37°. Le filtrat examiné se montre vide de tout élément visible ; cinq mois après l'inoculation de 10 cmc. le cobaye meurt spontanément ; les ganglions inguinaux et sous-lombaires sont normaux, par contre les ganglions trachéo-bronchiques sont tuméfiés et il existe quelques petits foyers d'hépatisation avec légers points blancs d'allure granulique, au niveau du lobe supérieur du poumon droit. Dans le frottis de ces lésions pulmonaires et ganglionnaires, il retrouve des bacilles de Koch granuleux, acido-résistants en amas.

Même constatations faites par cet auteur à propos de lésions identiques, occasionnées par des filtrats de cultures âgées seulement de trois semaines : un des cobayes meurt cependant de façon précoce et présente des bacilles acido-résistants seulement au ni-

veau du ganglion inguinal correspondant à la zone d'inoculation.

Un couche bovine, la souche Vallée, lui permet d'arriver à des résultats absolument superposables, c'est-à-dire hypertrophie ganglionnaire avec présence de bacilles de Koch indiscutables.

Une souche aviaire, utilisée dans le même but par *F. de Potter*, possède un pouvoir pathogène identique sur le cobaye, et il n'y a pas lieu d'insister davantage.

Pratiquant ces mêmes recherches avec des cultures sur milieu de Pétroff, sur pomme de terre glycélinée, dans un souche homogène ancienne en milieu glycéliné, *F. Arloing* et *A. Dufourt* ne peuvent mettre en évidence les formes filtrantes que pour la première souche isolée depuis peu d'une gomme tuberculeuse par ensemencement direct et âgée d'un mois et demi. Par contre, le filtrat des deux dernières souches, isolées depuis plusieurs années et conservées au laboratoire, a donné un résultat négatif ; encore doit-on signaler avec ces auteurs les modalités particulières par lesquelles se manifeste le pouvoir pathogène du premier filtrat. Les cobayes mis à mort après six semaines n'étaient atteints d'aucune lésion tuberculeuse apparente, qu'il s'agisse de nodules ou de granulations ; les examens de frottis de poumons ou de rate n'ont permis de déceler un seul bacille tuberculeux, par contre il en existait de très nombreux, groupés par amas de plusieurs centaines, dans les ganglions trachéo-bronchiques et lombaires à peine hypertrophiés, mais non caséux ; il en existait aussi, beaucoup plus rares à vrai dire, dans les ganglions sous-maxillaires,

Constatant la différence entre les résultats négatifs obtenus avec les souches anciennes entretenues depuis plusieurs années au laboratoire, et l'activité certaine des filtrats provenant des cultures jeunes récemment isolées de lésions humaines, *Arloing* et *Dufourt* ont émis l'hypothèse « que les formes filtrantes tendent à disparaître avec le temps, lors du vieillissement des cultures.

2. — Produits pathologiques provenant de l'homme ou des animaux

La démonstration du pouvoir pathogène des filtrats obtenus en utilisant des produits pathologiques bacillaires remonte aux découvertes de *Fontès*. Ainsi il ouvrirait un chapitre nouveau de la biologie du bacille tuberculeux. Les recherches de ce savant sont donc de beaucoup antérieures à celles qui eurent comme point de départ des cultures normales ou modifiées.

Il suffit de rappeler qu'il avait alors utilisé le pus d'un ganglion caséux prélevé sur un cobaye inoculé avec des produits tuberculeux d'origine humaine.

Par la suite, des recherches identiques furent effectuées en employant les produits pathologiques les plus divers tant d'origine humaine que d'origine animale ; sans avoir l'intention de les recenser toutes — plusieurs sont, en effet, absolument superposables — nous allons simplement essayer de montrer que les formes filtrantes du bacille tuberculeux peuvent être mises en évidence, par l'intermédiaire du cobaye,

dans la grande majorité, pour ne pas dire la totalité, des lésions bacillaires ou des exsudats qui en proviennent.

C'est ainsi qu'expérimentant à son tour avec des ganglions trachéo-bronchiques riches en bacilles, mais prélevés à l'autopsie d'un enfant, *Valtis* obtint dans les mêmes conditions la mort de deux animaux, et trouva dans leurs ganglions trachéo-bronchiques légèrement tuméfiés et aussi, pour l'un d'eux, dans un nodule découvert au niveau du grand épiploon, et dans un ganglion sous-splénique.

Il arrive à des résultats absolument comparables avec le filtrat de ganglions mésentériques caséux prélevés sur un singe. Six semaines après l'inoculation le cobaye succombe ; les ganglions inguinaux, les ganglions sous-lombaires et trachéo-bronchiques, sont hypertrophiés, tous contiennent des bacilles longs et granuleux, acido-résistants, groupés en petits amas. De plus, il existe au niveau du poumon gauche, de petites granulations miliaires.

F. Arloing et *Dufourt* expérimentent aussi avec des filtrats de ganglions trachéo-bronchiques à divers stades prélevés sur des enfants morts tuberculeux. Ils constatent également la présence de bacilles de Koch, souvent nombreux, dans la plupart des ganglions en général légèrement tuméfiés, mais sans altération macroscopique. Dans un cas cependant ceux-ci étaient partiellement caséifiés et la rate présentait quelques granulations miliaires.

Dans la même période ils prouvent aussi la virulence des filtrats provenant de la plupart des lésions

tuberculeuses infantiles : chancre d'inoculation pulmonaire, gomme tuberculeuse cutanée, fragments de rate ou de poumon granuliques, et presque toujours c'est l'examen des frottis de la pulpe ganglionnaire des cobayes qui leur permet de dénombrer les cas positifs.

Avec du pus d'abcès froid d'origine humaine, dont le filtrat est injecté à sept reprises différentes dans la cavité péritonéale d'un cobaye, *Durand* et *Vaudremer* voient, au bout de cinq mois, apparaître chez cet animal des altérations spéciales, en l'occurrence une orchite accompagnée de réaction des ganglions inguinaux. Or le pus qui s'en échappe après fistulation, contient une quantité importante de bacilles ; inoculé directement à deux témoins, ce pus détermine un nodule tuberculeux classique au point d'injection.

A plusieurs reprises, à la suite des communications de *Valtis*, ces mêmes recherches sont effectuées dans des crachats bacillifères autolysés pendant plusieurs jours à l'étuve, et cet auteur signale qu'après une semblable pratique d'enrichissement il a pu constater la présence de nombreuses granulations. Ensemencé sur les divers milieux usuels le filtrat reste stérile, mais l'inoculation à trois séries de cobayes lui fournit des phénomènes identiques : les ganglions correspondants à la zone d'injection présentent une tuméfaction légère et transitoire qui rétrocede au quinzième jour environ ; au bout de deux à trois mois, un bon nombre des animaux meurent très amaigris, les autres sont sacrifiés dans le même délai, la plupart ont des lésions pulmonaires discrètes ; hé-

patisation limitée, entourée parfois de cinq à six granulations blanchâtres avec, dans un cas seulement, ramollissement peu marqué. Tous ont des ganglions trachéo-bronchiques hypertrophiés, et dans ces divers organes plus ou moins altérés existent des bacilles dont les caractères morphologiques et tincto-ri-iaux permettent de les identifier facilement avec le bacille de Koch.

Cet auteur montre de plus que la présence de lésions tuberculeuses macroscopiques dans les organes que l'on veut soumettre à la filtration n'est point une condition absolument nécessaire. Il sacrifie trois lapins quinze jours après les avoir inoculés, par voie intra-veineuse, avec une culture bovine diluée ; leur rate est normale, ou tout au moins ne présente pas de lésions visibles à l'œil nu, cependant le filtrat obtenu après broyage et émulsion détermine la mort du cobaye en trois mois. A l'autopsie, « on ne découvre aucun chancre cutané dans la région inoculée. Par contre, la rate fortement augmentée de volume, présente des points hémorragiques ainsi que des lésions caséeuses disséminées. Les ganglions trachéo-bronchiques sont hypertrophiés, gros comme un noyau de cerise; sur les poumons, on voit des granulations typiques. Le frottis de toutes ces lésions montrent des bacilles de Koch acido-résistants en abondance. »

Dans la même expérience le second cobaye est sacrifié quelques jours après, sa rate paraît saine, mais il existe aussi chez lui une hypertrophie des ganglions trachéo-bronchiques et l'épiploon contient deux nodules caséeux.

Il est classique, dans ce même ordre d'idée, d'affirmer l'extrême pauvreté en bacilles de Koch de certaines lésions en général bien caractérisées et le plus souvent à marche rapide, plus particulièrement de lésions granuliques. *Besançon* signale qu'il n'a « jamais pu colorer de bacille tuberculeux sur de nombreuses coupes de rate granulique ». Néanmoins, *F. Arloing* et *A. Dufourt* ont constaté, sur des cobayes inoculés avec un filtrat de poumon granulique pour lequel l'examen direct avait été négatif, la présence de bacilles indiscutables au niveau des ganglions lombaires de l'animal en expérience, alors qu'ils ne purent en découvrir dans les ganglions sous-maxillaires et trachéo-bronchiques.

*
**

En dehors du pus d'abcès froid ou de gomme tuberculeuse, il était intéressant d'effectuer la recherche des formes filtrantes du bacille tuberculeux dans les diverses sécrétions provenant d'organes altérés ou dans les exsudats pathologiques. Constatons en passant que si tous engendrent normalement des lésions classiques qui permettent d'affirmer leur nature bacillaire, il est souvent malaisé par l'examen direct, même après centrifugation prolongée ou homogénéisation, d'y déceler les bacilles virulents. Les filtrats obtenus donnent, chez le cobaye, des résultats analogues à ceux que produisent les filtrats de cultures ou de lésions riches en éléments bacillaires.

Sans vouloir rapporter par le détail toutes les expé-

riences et toutes les constatations faites en pareille occurrence, il est nécessaire de signaler que *Calmette*, *Valtis*, *Nègre* et *Bocquet*, prélèvent sur l'animal l'exsudat péritonéal consécutif à l'injection intra-péritonéale d'une émulsion de culture, ils le filtrent, l'inoculent à doses progressives à onze cobayes et, sur trois d'entre eux morts vingt-cinq à quarante jours après, trouvent des ganglions trachéo-bronchiques légèrement hypertrophiés et contenant des bacilles.

Entre les mains de *Durand* et *Charchanski*, le filtrat d'un liquide de pleurésie séro-fibrineuse permet d'affirmer l'absence de chancre d'inoculation et d'adénopathie similaire, ainsi que l'intégrité absolue des viscères. L'infection tuberculeuse ne se manifeste, comme dans les cas précédents, que par la présence d'une adénopathie justa-splénique caséuse avec bacilles de forme et de propriétés tinctoriales communes.

Il en est exactement de même dans les expériences entreprises par *Nasta*, dans le laboratoire de *Calmette* et dans le Service de *Rist*. Lui aussi il constate, après inoculation de liquide pleural filtré, l'existence d'une adénopathie plus ou moins accentuée prédominant toujours sur les groupes trachéo-bronchiques, et quatre fois sur six il peut mettre en évidence à leur niveau la présence de bacilles de Koch indiscutables.

Par contre *F. Arloing* et *A. Dufourt* voient sur un cobaye inoculé avec le filtrat d'un liquide de pyopneumothorax tuberculeux des lésions macroscopiquement plus étendues, nodulaires, intéressant la plu-

part des viscères thoraciques ou abdominaux, mais ici encore le chancre d'inoculation a fait défaut comme dans la totalité des cas.

Enfin, le liquide céphalo-rachidien au cours des méningites tuberculeuses, les urines des sujets atteints de tuberculose ont fourni aussi des filtrats pathogènes, provoquant, comme nous l'avons vu souvent déjà, une réaction ganglionnaire plus ou moins généralisée, atteignant surtout les ganglions trachéo-bronchiques, avec coexistence à leur niveau de bacilles acido-résistants qui en signent la nature. Ces dernières recherches portant sur les urines ont été faites par *Nélis*, dans le laboratoire du Professeur *Calmette* : elles ont été positives dans 50 % des cas, et chaque fois les résultats ont été exactement superposables.

*
**

Dans ces conditions, et puisque les filtrats des liquides peu bacillifères se montraient également pathogènes, on pouvait espérer mettre aussi en évidence des formes filtrantes du bacille tuberculeux dans le sang.

C'est ce que nous avons essayé de faire, sur les conseils du Professeur *Arloing*, en utilisant le sang prélevé sur des sujets atteints de bacillose pulmonaire évolutive, plus ou moins accusée, mais présentant en général les signes d'une infection grave et progressive, accompagnée d'une température élevée et souvent irrégulière.

Malgré les précautions prises, ainsi que nous avons

eu l'occasion de le signaler, et bien qu'ayant pratiqué une dilution immédiate étendue en vue d'obtenir une hémolyse parfaite, nous nous sommes heurté à de grosses difficultés techniques dans la filtration. Le plus souvent celle-ci ne se fait que lentement et difficilement ; c'est avec peine qu l'on obtint, après une attente prolongée, une minime quantité de filtrat, quelques centimètres cubes à peine. Parfois même, et surtout lorsque la bougie choisie est en quelque sorte colmatée pour avoir servi antérieurement à de semblables filtrations, il est impossible d'obtenir le moindre passage de liquide.

Les résultats d'inoculation au cobaye de pareils filtrats sanguins ne nous ont donné que des résultats négatifs. Il est bon de faire à ce propos quelques remarques : tout d'abord la quantité de sang sur laquelle on opère est très réduite vis-à-vis de la masse sanguine totale. Il est vraisemblable, d'autre part, que les périodes de bacillémie tuberculeuse sont rares ; aussi n'est-on jamais assuré de pratiquer le prélèvement sanguin au cours d'une d'entre elles. Enfin, s'il est possible par la méthode inoscopique de Jousset, ou par toute autre méthode voisine, de déceler assez souvent dans le sang de sujets incontestablement tuberculeux, le bacile de Koch, on ne peut avoir toujours la certitude que celui-ci est alors pathogène ; en effet, les inoculations de sang fœtal au cobaye ne permettent comparativement de constater l'évolution de lésions bacillaires caractéristiques que dans un nombre réduit de cas. Il n'est donc pas illogique d'admettre avec certains auteurs que, parfois, les ba-

cilles mis en évidence par l'examen direct du sang sont alors réduits à l'état de microorganismes avirulents et constituent sans doute de véritables déchets parvenus au terme de leur évolution.

*
**

De ces recherches nombreuses et variées, faites de divers côtés, et qui ont porté sur la grande majorité des produits directement ou indirectement tuberculeux, il ressort que la presque totalité peuvent contenir des formes filtrantes. Non seulement on peut mettre ces dernières en évidence dans les cultures normales ou modifiées, dans les lésions indiscutablement riches en éléments bacillaires, mais encore, et c'est là nous semble-t-il un fait important et plein de conséquences, dans les organes et dans les liquides pathologiques pauvres en bacilles de Koch et dans lesquels l'examen direct est assez souvent impuissant à les faire constater.

Il faut aussi remarquer que tous ces divers filtrats, à priori stériles, ont toujours été trouvés « vides » de tout élément visible grâce aux moyens d'investigation, lorsque, après une centrifugation immédiate prolongée, on a cherché attentivement à les vérifier.

Il existe donc des formes filtrantes du bacille tuberculeux et, grâce à l'expérimentation sur l'animal, on peut s'assurer qu'elles sont capables de redonner naissance, dans un délai plus ou moins long mais parfois assez bref à des bacilles acido-résistants en tous points comparables à ceux que l'on est habitué

à rechercher normalement. Ces bacilles à vrai dire déterminent rarement et pour ainsi dire même jamais une tuberculose expérimentale telle qu'on la voit évoluer après injection d'une culture ou d'un produit tuberculeux direct. Leur pouvoir pathogène est en somme assez spécial; nous n'en connaissons sans doute que quelques manifestations et il est vraisemblable que l'expérimentation poussée activement dans cette voie nous apportera, par la suite, de plus amples renseignements.

**Manifestations anatomo-expérimentales
de l'infection du cobaye
par le virus tuberculeux filtrant**

En parcourant les nombreuses descriptions des lésions constatées à l'autopsie des cobayes infectés par le virus tuberculeux filtrant il semble, au premier abord, que celles-ci soient assez disparates, très variables même, sans que l'on puisse attribuer à ces différences une cause bien définie. En effet, à côté de manifestations plus ou moins diffuses, ayant les caractères propres aux altérations tuberculeuses et sur la nature desquelles le simple examen permet, presque à lui seul, d'être affirmatif, il en est d'autres très limitées, peu caractéristiques et qui demandent à être systématiquement recherchées. Enfin, dans un nombre important de cas, ils semblent ne pas en exister et il faut recourir à l'examen microscopique des frot-tis d'organes peu modifiés pour apercevoir l'agent pathogène.

En fait, ces divergences sont moins importantes qu'on ne pourrait le supposer à priori et un examen attentif permet d'assigner à l'infection expérimentale du cobaye par le virus tuberculeux filtrant un cadre assez bien défini. C'est ainsi qu'*Arloing* et *Dufourt* en se basant sur les résultats obtenus par de nombreuses inoculations ont pu lui décrire deux formes anatomiques bien différentes et très caractérisées; de plus, ils ont d'autre part mis en évidence une troisième mo-

dalité de cette infection que seules des recherches d'ordre biologique permettent de dévoiler et de suivre dans son évolution très particulière.

Déjà toutes les constatations faites, sur l'animal vivant, dans les jours qui suivent l'inoculation, peuvent être considérées comme concordantes. C'est ainsi qu'après l'injection sous-cutanée d'un filtrat tuberculeux quelconque, on ne voit se produire aucune réaction locale bien notable : à peine dans la zone correspondante une légère induration, limitée en surface et en profondeur; apparaissant entre le quatrième et le cinquième jour elle a rapidement atteint son maximum, et dès lors elle rétrocede progressivement pour ne plus être perceptible après le quinzième jour en moyenne. Parallèlement peut se développer une adénopathie homologue d'importance réduite et dont l'évolution sera exactement calquée sur celle de l'induration cutanée.

Enfin et surtout, jamais on ne verra se produire au point d'inoculation le chancre tuberculeux caractéristique, chancre dont la constance absolue, l'allure clinique et l'évolution permettent, en toute autre circonstance, de pronostiquer presque avec certitude le résultat final.

C'est en suivant la description que nous en avons donnée avec *F. Arloing* et *A. Dufourt*, que nous allons indiquer successivement les trois modalités de l'infection provoquée sur le cobaye par le virus filtrant. Cette classification a non seulement le mérite d'avoir isolé ces formes cliniques bien distinctes, mais encore celui d'être exactement superposable aux faits et sur-

tout d'avoir prouvé en même temps l'existence d'une forme larvée, éphémère et curable, d'une importance majeure quant aux déductions nosologiques à l'origine desquelles elles se trouvent.

A. — FORME NODULAIRE

Elle est rare, tout au moins si l'on se rapporte au pourcentage des expériences instituées sur une assez vaste échelle au laboratoire de médecine expérimentale de la Faculté de Lyon où elle ne fut rencontrée que dans une proportion de 8 à 10 % des cas au maximum sur la totalité des animaux inoculés avec différents filtrats tuberculeux.

Elle est par ailleurs facile à reconnaître, car elle se rapproche beaucoup de points de la tuberculose expérimentale classique. L'absence constante de chancre d'inoculation constitue le caractère différentiel le plus important.

Son évolution se fait en un temps variable, dont le minimum ne semble pas inférieur à deux mois, mais qui le plus souvent peut se prolonger beaucoup plus longtemps pour aboutir à la mort de l'animal après une période de quatre à cinq mois. Les lésions constatées à l'autopsie sont assez comparables aux lésions nodulaires et caséuses classiques; mais il faut surtout insister sur ce qu'elles sont en général peu nombreuses, peu étendues, souvent limitées à un seul organe.

On rencontrera par exemple un ou deux nodules caséux au niveau de la rate ou au niveau du foie,

exceptionnellement des altérations macroscopiques de même caractère intéresseront les poumons et seront alors constituées par de petites cavités à contenu épais, marron d'Inde, plus ou moins liquéfié, ou plus souvent par de simples et très rares granulations miliaires disposées à la périphérie d'une zone hépatisée.

Il est plus commun de rencontrer une atteinte du système lymphatique; les ganglions, ou plutôt quelques ganglions, sont alors fortement hypertrophiés, parfois déjà partiellement ramollis et sur la coupe apparaissent des points caséux et parfois des cavités à contenu purulent.

C'est, nous semble-t-il, dans cette « forme nodulaire » que rentrent toutes les altérations macroscopiques signalées par d'autres expérimentateurs. Ainsi dans un cas où *Vaudremer* et *Durand* ont observé l'évolution d'une orchite chez un cobaye ayant reçu plusieurs injections intrapéritonéales de filtrat de pus d'abcès froid. Dans d'autres cas rapportés par *Valtis* il existait quelques rares et très diccrètes granulations sur le poumon gauche, au sommet du lobe supérieur, où, au même niveau, une petite cavité purulente contenait des bacilles. Plus fréquemment encore il est fait mention de ganglions caséux, et, si dans la majorité des cas il s'agit de ganglions trachéo-bronchiques, dans d'autres ce sont les ganglions lombaires, parfois les ganglions inguinaux ou ceux du hile du foie qui sont ainsi modifiés.

B. — FORME CACHECTISANTE

Elle englobe, à beaucoup près, la plus grande quantité des cas, et c'est elle que l'on peut obtenir dans 40 % des inoculations. Aussi est-elle mentionnée dans la majorité des communications qui traitent de ce sujet.

Ainsi que l'écrivent *Arloing* et *Dufourt*, « elle se caractérise par une tuberculisation qui s'écarte singulièrement des suites habituelles de l'inoculation ».

Le cobaye, après avoir présenté parfois une réaction locale minime et passagère, se maintient pendant plusieurs semaines en excellent état de santé. En prenant la précaution de le peser régulièrement on se rend compte que son poids — stable ou même en progression pendant les deux ou trois premières semaines — commence alors à décliner, et cette chute pondérale va se poursuivre régulière. Ces animaux dépérissent, « deviennent peu à peu squelettiques, prennent une démarche vacillante, ont des mouvements incessants de balancement de la tête, ne s'alimentent que difficilement, puis ils restent dans un coin de leur cage et meurent cachectiques. A l'autopsie, l'émaciation est extrême ».

Or des recherches minutieuses et attentives montrent l'absence absolue de toute lésion macroscopique. Les viscères sont absolument normaux; seuls, et de façon inconstante, les divers groupes ganglionnaires peuvent être trouvés hypertrophiés, soit presque en totalité, soit isolément. Le volume d'un ganglion atteint rarement les dimensions d'une grosse

lentille, en général il ne dépasse pas celui d'un grain de millet. Leur consistance est ferme et ils ne se laissent que difficilement écraser entre deux lames de verre.

Histologiquement ils ne sont pas modifiés et ne sont le siège d'aucune lésion inflammatoire spécifique ou banale, d'aucune altération caséuse. Mais le plus souvent, dans les frottis pratiqués avec le suc ganglionnaire, on peut mettre en évidence des bacilles de Koch. Cette recherche est longue, pénible même, car il faut la faire pour tous les ganglions et avoir soin d'examiner successivement tous les points des préparations. Il est rare alors de ne pas rencontrer, sur une ou plusieurs lames, des bacilles acido-résistants classiques. On les trouvera souvent ramassés en paquets importants, groupés par dizaines dans un même champ microscopique, et dans ces conditions faciles à reconnaître; leur nombre peut être considérable, « plusieurs centaines dans le frottis d'un seul ganglion ». Ils sont en général longs et grêles, fortement granuleux et très résistants à la double décoloration.

Il ne faut pas s'attendre à en déceler constamment dans les frottis de tous les ganglions d'un même animal; s'il en est parfois ainsi, plus souvent cette recherche ne sera positive que pour une ou deux préparations, souvent pour celle qui aura été faite avec le suc des ganglions trachéo-bronchiques. Parfois cependant on sera étonné de découvrir des bacilles dans la majorité des ganglions d'un seul cobaye, c'est ainsi qu'il nous est arrivé d'en trouver non seulement dans

les ganglions trachéo-bronchiques et lombaires, mais encore dans les ganglions cervicaux et sous-maxillaires.

Il n'est pas nécessaire d'autre part d'attendre la mort spontanée des cobayes inoculés pour faire de semblables constatations. Au début de la période d'amaigrissement, parfois même avant, c'est-à-dire cinq à sept semaines après l'inoculation, on peut sacrifier certains animaux sur lesquels on trouvera aussi quelques ganglions plus ou moins hypertrophiés de bacilles de Koch typiques.

Parallèlement, ceux-ci ont été recherchés par *Arloing* et *Dufourt* ainsi que par d'autres auteurs dans les frottis des viscères non altérés. Or dans l'ensemble les résultats ont été régulièrement négatifs pour les frottis de foie et de poumon, une seule fois le suc splénique contenait de rares bacilles tuberculeux.

L'évolution de cette forme cachectisante sans lésions macroscopiques, mais avec une localisation microbienne élective sur le système lymphatique, peut, dans certains cas ou dans des conditions particulières être sensiblement raccourcie. *Valtis*, par exemple, put treize jours après une inoculation intrapéritonéale faire des constatations identiques. Dans plusieurs communications *Calmette*, *Valtis* et *Bocquet*, et après eux d'autres auteurs mentionnent la mort spontanée d'un certain nombre de cobayes moins d'un mois après une première injection sous-cutanée de filtrats avec recherche positive du bacille de Koch dans les ganglions.

Ces faits ne peuvent malgré tout servir de prétexte pour individualiser une forme spéciale, car ils correspondent exactement à ceux que nous venons de décrire, et seule la rapidité plus grande des résultats ne saurait être retenue comme suffisante. Elle correspond simplement sans doute à un pouvoir pathogène plus accusé et capable d'anihiler rapidement les défenses de l'organisme.

C. — FORME ÉPHÉMÈRE CURABLE

Elle a été isolée récemment par *Arloing* et *Dufourt*, grâce à l'emploi systématique de l'intradermo-réaction à la tuberculine chez les cobayes inoculés, suivant une technique dont ils ont établi de façon très précise les modalités particulières.

On a pu déterminer en effet, ainsi que l'ont démontré *Debré*, *Paraf*, *Dautrebande* par une série de recherches effectuées en 1920, la durée de la période anté-allergique dans la tuberculose expérimentale du cobaye; celle-ci est sujette à des variations appréciables et constantes suivant la dose tuberculine injectée; elle oscille entre 28 jours pour une dose de 1/1.000 de milligramme en injection intra-dermique, et trois jours pour une dose de un milligramme. Avec une dose de 1/50 à 1/100 de milligramme elle dure dix jours en moyenne.

L'intradermoréaction à la tuberculine chez le cobaye inoculé avec des filtrats de crachats riches en bacilles et du pus d'abcès froid pauvre en éléments acido-résistants a permis à *Arloing* et *Dufourt* de faire les constatations suivantes :

a) La durée de la période anté-allergique est exactement la même pour les cobayes témoins ou pour ceux chez lesquels l'autopsie montrera une des deux formes précédentes de tuberculisation par les virus filtrants. La réaction apparaît nettement positive chez eux entre le douzième et le quinzième jour.

b) Cette durée est sensiblement plus longue pour quelques cobayes inoculés avec certains filtrats. Elle atteint alors vingt-quatre jours en moyenne.

c) Pour cette dernière catégorie, la durée de la période allergique est, par contre, relativement courte, de plus elle n'est que passagère et suit une courbe très caractéristique « progressivement ascendante, puis décroissante jusqu'à la négative, quarante-cinq jours environ après l'apparition de la première réaction positive ».

d) Il est nécessaire d'utiliser la tuberculine à une concentration plus forte que normalement. La dilution au 1/100 est rarement suffisante pour obtenir un résultat appréciable, et ceci explique les résultats négatifs presque constants obtenus antérieurement de plusieurs côtés.

Il est bon de recourir à la dilution à 1/50. La réaction sera alors nette et progressivement croissante pendant 8 jours, consistant en une papule surélevée et indurée, bien délimitée, un peu rouge et qui peut être obtenue avec les mêmes caractères pendant les huit jours suivants. Puis son intensité décroît rapidement et bientôt il est impossible de la faire apparaître dans les mêmes conditions.

Mais alors que l'allergie tuberculine ne peut plus

être éveillée avec de la tuberculine à 1/50, elle peut être encore décelée pendant quinze à vingt jours par des dilutions de plus en plus concentrées, c'est-à-dire au 1/25 puis au 1/10, qui produisent encore une réaction plus ou moins atténuée, variable avec la concentration. Soixante-cinq jours après le début de l'allergie, toutes les épreuves faites sur cette catégorie de cobayes, et quelle que soit la concentration employée, restent irrévocablement négatives.

Or, les cobayes qui réagissent ainsi à l'intradermo-réaction et présentent une allergie tuberculinique passagère, conservent un état général absolument parfait; parfois seulement, on peut noter dans la même période, un fléchissement léger et passager de leur courbe pondérale qui, rapidement du reste, revient à son point de départ. Mis en observation pendant longtemps ils ne présentent aucune manifestation anormale et, sacrifiés, leur autopsie ne révèle aucune altération viscérale ou ganglionnaire; de plus, les frottis d'organes et surtout de ganglions ne permettent jamais de déceler la présence de bacilles acido-résistants.

*
**

Dans une communication sur « La forme éphémère curable de la tuberculose chez le cobaye après inoculation de virus filtrant », *Durand, Oury, Benda* ont apporté en quelque sorte la confirmation des faits expérimentaux observés par *P. Arloing* et *Dufourt*. En effet, partant de produits pathologiques humains, ils ont noté chez les cobayes inoculés une perte de poids

progressive débutant peu après l'injection et se poursuivant régulièrement pendant deux mois sans que l'animal ne présente aucune autre manifestation. Cette chute pondérale, qui peut atteindre parfois le quart du poids total, est suivie d'une réascension équivalente et l'animal se maintient par la suite en excellente forme.

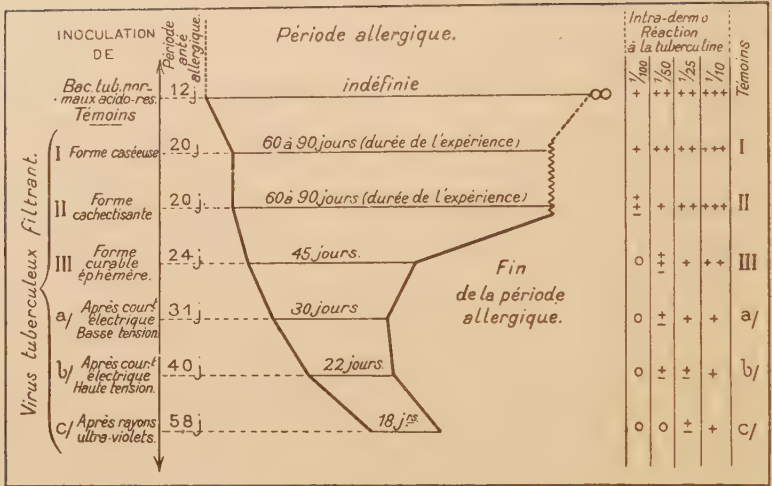
Il faut signaler de plus que, dans une série d'expériences, ces auteurs ont vu succomber deux animaux inoculés, l'un avec le produit brut non filtré, l'autre avec le même filtrat. Ce dernier mort au bout de six mois seulement présentait des lésions caséuses pulmonaires et des ganglions hypertrophiés bacillifères.

Pour eux, « la période d'amaigrissement de deux mois paraît correspondre aux vingt-cinq jours de période anté-allergique déterminée par *Arloing* et *Dufourt*, et le début de la réascension pondérale correspond à peu près au moment où apparaît dans leurs expériences les réactions allergiques ». A notre avis, il semble exister une concordance plus nette encore entre cette même période d'amaigrissement portant sur deux mois et la durée des deux périodes anté-allergique et allergique qui, avec une dilution tuberculinique au 1/50, s'étend sur une durée totale de 65 à 70 jours. La reprise de poids débiterait donc au moment où l'allergie ne peut plus être éveillée que par l'emploi de tuberculine à une concentration très élevée (1/20 ou 1/10).

Notons enfin qu'*Arloing* et *Dufourt* ont, de plus, mis en évidence par d'autres procédés les relations directes ou indirectes qui existent entre la virulence du bacille tuberculeux filtrant et les réactions tuberculiniques. Soumettant des filtrats de produits tuberculeux humains, soit à des courants électriques à haute fréquence, soit à l'action des rayons ultra-violets, ils ont remarqué que l'activité en était diminuée dans des proportions plus ou moins importantes. Sans entrer dans des détails de technique que l'on retrouvera dans leur communication à la Société de Biologie de Lyon, ou dans celle de *Cluzet*, *Chevallier*, *Kofmann*, il est suffisant de signaler qu'alors la période anté-allergique a une durée augmentée, tandis que diminue parallèlement la durée de la période allergique. De plus, il est alors nécessaire pour obtenir la réaction intradermique de recourir plus précocement à un taux de dilution moins faible (tuberculine à 1/25 et à 1/10).

Dans ce même ordre d'idée, on peut se rendre compte que l'action atténuante des courants ultra-violets est beaucoup plus manifeste que celle des courants électriques.

Une courbe reproduite ci-dessous, courbe établie par *Arloing* et *Dufourt*, rend du reste compte, mieux que ne saurait le faire toute description, des variations ainsi obtenues et des différences dans les réactions à la tuberculine suivant les modalités de l'infection expérimentale par le virus filtrant.



Cet ensemble de travaux, dont les uns constituent en quelque sorte tout à la fois le complément et la vérification des autres, prouvent sans conteste possible l'existence de lésions diverses produites par l'injection de filtrats de produits tuberculeux, lésions dont on peut décrire trois grandes formes anatomocliniques bien distinctes.

Ils montrent aussi, comme le disent *Durand*, *Oury* et *Benda*, « la nécessité d'être prudent avant de conclure à la négativité des inoculations ». Enfin, une autre notion nouvelle est la conséquence des dernières recherches d'*Arloing* et *Dufourt* : « l'allergie tuberculique, suivant leur expression, ne doit plus être considérée comme un phénomène définitif, immuable, devant persister sauf quelques variations

d'intensité pendant toute la vie du sujet chez lequel la bacillisation l'a fait apparaître. Elle peut être un phénomène transitoire et disparaître si sa cause pathogène est le virus tuberculeux filtrant, labile, temporaire ».

CHAPITRE IV

Les Formes filtrantes du bacille tuberculeux et le problème de l'hérédité tuberculeuse

Les diverses théories concernant l'hérédité en matière de tuberculose ont toutes donné lieu à d'importantes discussions que nous avons eues à rappeler déjà au début de ce travail. Il est suffisant de signaler qu'en France tout au moins, à la suite de nombreuses investigations cliniques appuyées par une série de recherches expérimentales, on considère, de façon générale, comme d'une exceptionnelle rareté les faits de transmission directe du bacille tuberculeux de la mère à l'enfant.

La critique d'ensemble des opinions différentes a fait, ainsi que nous l'avons vu, l'objet de plusieurs articles de *Péhu* et *Chalier*; d'autre part, le nombre des cas incontestables de contamination intrautérine admis par ces auteurs en 1916 n'est pas supérieur à 51.

Plus récemment, *Withmann* et *Greene* en retiennent, à vrai dire, un chiffre un peu plus élevé, 130 en tout, après avoir colligé toutes les observations publiées dans le monde entier. Ce total est en somme insignifiant et négligeable, si on veut bien le comparer au chiffre incalculable qui représenterait les seuls cas de contamination post-natale dans la première enfance, cas dont la fréquence, grâce aux procédés actuels d'investigation, apparaît de jour en jour plus important.

Nous savons aussi que l'on peut déceler, souvent, la présence d'altérations macroscopiques et surtout microscopiques au niveau du placenta des femmes atteintes de tuberculose évolutive au cours de leur grossesse. Il est facile de comprendre, dans ces conditions, que « l'irritante question de l'hérédité du germe tuberculeux » ait été considérée comme définitivement entendue et solutionnée.

Même en poussant plus loin les conclusions, il est logique d'admettre avec la majorité des physiologues et des pédiâtres français que, non seulement il n'y a pas en matière de tuberculose « hérédité de graine », mais qu'il n'existe pas non plus, le plus souvent, « hérédité de terrain ». Les nombreuses statistiques faites grâce à l'œuvre *Grancher*, ainsi que les remarquables résultats obtenus par toutes les œuvres de prévention antituberculeuse, œuvres dont le domaine s'élargit chaque jour, confèrent à cette opinion une solidité incontestable.

Les quelques réserves que l'on est en droit de formuler depuis l'acquisition des connaissances nouvel-

les touchant la biologie du bacille de Koch, n'ont point du tout pour but de battre en brèche cette doctrine. Il est cependant juste d'ajouter, ainsi que le fait remarquer *Vaudremer*, qu'elle est en partie basée sur la notion « du bacille acido-résistant, produisant de la tuberculine, parasite obligatoire, stade unique et constant du bacille de Koch ». Or, la mise en évidence des variations morphologiques étendues de ce micro-organisme, la connaissance certaine de l'existence des formes filtrantes du bacille tuberculeux et de leur pouvoir pathogène particulier, mettent dans l'obligation d'envisager le problème sous un angle un peu plus vaste et peut-être aussi un peu différent par certains côtés.

Déjà, au moment de ses premières constatations, *Fontes* émettait cette hypothèse: « un autre point plus important à envisager est celui de la tuberculose héréditaire. Rien ne s'oppose à ce que les granulations ne soient transmises au fœtus, étant données leurs dimensions compatibles avec leur passage à travers un filtre ».

Plus récemment, ayant obtenu par inoculation au cobaye de filtrats tuberculeux divers, des résultats assez analogues à ceux signalés par *Durand* et *Vaudremer*, par *Hauduroy* et *Valtis*, et frappés par l'absence presque constante de lésions anatomiques, alors que les ganglions de ces animaux étaient en général riches en bacilles acido-résistants, *Arloing* et *Dufourt*, dans une de leurs premières communications sur ce sujet, se demandaient si « cette question nouvelle n'est pas capable d'apporter des modifications à la

conception actuelle du problème de l'hérédité en matière de tuberculose ». Ayant admis que l'on doit, suivant l'opinion actuelle, « considérer, à de rares exceptions près, la tuberculose comme une infection acquise », tandis que l'infection congénitale doit être regardée « comme une exceptionnelle rareté, presque comme une anomalie », ces auteurs voyaient eux aussi cette question de façon un peu différente : « si, au lieu de se placer au point de vue de la transmission des bacilles adultes, capables de créer des lésions typiques, on envisage le passage de l'ascendant ou descendant de formes granulaires filtrantes à pouvoir pathogène initialement réduit ». Après avoir montré l'intérêt des recherches à faire dans cette voie, ils mettaient en garde contre les théories trop faciles à édifier et qui, dans ce domaine plus que dans tout autre, réclament des « bases solides apportées par une expérimentation rigoureuse ».

Aussi, déjà, au cours de la même année 1925, et plus encore par la suite de nombreuses et minutieuses investigations étaient faites dans ce sens et bientôt le problème, resté jusqu'alors dans le domaine expérimental, entrait dans celui de la clinique grâce à plusieurs observations superposables aux résultats fournis par le laboratoire.

Nous allons donc successivement faire connaître les faits nouveaux fournis dans cet ordre d'idées depuis la découverte des formes filtrantes du bacille tuberculeux, tant par l'expérimentation que par certaines constatations nosologiques faites sur des enfants ou des fœtus issus de mères tuberculeuses.

I. — Les faits expérimentaux

1° INOCULATION DE FILTRATS TUBERCULEUX AUX COBAYES FEMELLES EN COURS DE GESTATION

La première idée qui vint simultanément à l'esprit de plusieurs expérimentateurs fut d'injecter des filtrats tuberculeux à des cobayes femelles, avant ou pendant une période de gestation, afin d'en vérifier les effets sur les fœtus ou les nouveau-nés auxquels elles donneraient naissance par la suite.

Plusieurs recherches entreprises dans ce sens étaient restées négatives lorsque, à peu de jours d'intervalle, *Calmette*, *Valtis*, *Nègre* et *Bocquet* d'une part, *F. Arloing* et *A. Dufourt* d'autre part, apportaient à l'Académie des Sciences des résultats concordants par lesquels ils établissaient le passage des formes filtrantes du bacille tuberculeux à travers le placenta des cobayes femelles en gestation.

*
**

Voici, en quelques mots, le résumé de la communication faite à l'Académie des Sciences, le 25 octobre 1925, par *Calmette* et ses collaborateurs :

a) Une cobaye femelle reçoit, entre le 18 juin et le 2 juillet, en quatre injections sous-cutanées, 12 cc³ 5 de filtrat d'exsudat péritonéal prélevé à l'autopsie d'un cobaye tuberculeux, filtrat qui, ensemencé, n'avait donné lieu à aucune culture. Vingt-cinq jours

après la dernière injection, cette cobaye femelle donnait naissance à un jeune qui, sacrifié immédiatement, était trouvé porteur d'un ganglion mésentérique contenant des bacilles de Koch typiques.

b) A la même époque, dans une seconde expérience, une cobaye femelle en gestation reçoit sous la peau, en trois fois, 45 cc³ d'un filtrat sur bougie Chamberland L₂ obtenu à partir d'une culture de bacille de Koch, culture âgée seulement de vingt jours. Vingt jours seulement après la première inoculation, elle met bas quatre petits : l'un d'eux, sacrifié dès sa naissance, présente sous le foie, autour des vaisseaux portes, un ganglion hypertrophié dans les frottis duquel ces auteurs mettent en évidence des bacilles acido-résistants.

Le 3 novembre 1925, *Arloing et Dufourt* relataient, à leur tour, devant la même Académie des Sciences :

a) Un résultat négatif après inoculation sous-cutanée de 2 cc³ de filtrat de macération placentaire. Le placenta avait été prélevé à l'autopsie d'une femelle de cobaye inoculée elle-même avec un filtrat de gomme tuberculeuse humaine, femelle dont tous les ganglions lymphatiques contenaient des bacilles acido-résistants sans être cependant le siège de lésions macroscopiques.

b) Un résultat positif dans les conditions suivantes : Une femelle de cobaye reçoit, en injection sous-cutanée, 2 cc³ de filtrat du suc de ganglions trachéo-bronchiques prélevés sur un enfant mort tubercu-

leux. Cette femelle, devenue pleine, est sacrifiée le 30 octobre 1925 en état de gestation avancée. Les ganglions lymphatiques sont pour la plupart fortement hypertrophiés, certains partiellement en voie de caséification; ils contiennent aussi des bacilles acido-résistants.

Les deux fœtus, du poids de 35 grammes, arrivés par conséquent aux deux tiers de leur vie intra-utérine, sont l'objet d'un examen soigneux qui est absolument négatif pour l'un d'entre eux. Pour le second, au contraire, il permettait de découvrir dans le frottis fait avec les ganglions lombaires « une trentaine de bacilles de Koch, longs, granuleux, parfaitement acido-résistants, d'une identité certaine ».

Arloing et *Dufourt* apportaient ainsi une confirmation absolue aux faits publiés par *Calmette* et ses collaborateurs, et, comme eux, pouvaient conclure que « les éléments virulents filtrables provenant de produits tuberculeux ou de cultures, injectés sous la peau de femelles en gestation, peuvent traverser le filtre placentaire et infecter l'organisme du fœtus chez lequel on retrouve les formes non filtrantes et acido-résistantes.

Il est bon aussi de faire remarquer que si, dans un cas, les filtrats provenaient d'exsudats expérimentaux réalisés avec des cultures de bacilles de Koch, ou même directement de ces cultures, dans le second ils avaient comme origine immédiate des produits tuberculeux humains.

2° INOCULATION DE FILTRAT TUBERCULEUX AUX COBAYES NOUVEAU-NÉS

Les renseignements fournis par cette recherche ont une importance plus grande qu'on ne pourrait le supposer à priori. En effet, ils permettent, comme chez le cobaye adulte, de constater parfois l'existence d'une infection localisée presque uniquement sur le système ganglionnaire, d'en suivre l'évolution, mais de plus on peut par ce procédé constater facilement les modifications dans le développement et l'accroissement pondéral de ces jeunes animaux; variations dont l'intensité et la durée sont susceptibles d'être différentes d'un cas à l'autre si l'on peut, à l'avance, prévoir le pouvoir pathogène d'un filtrat déterminé. Or, nous avons vu qu'il est possible de déceler l'infection produite par l'injection d'un filtrat tuberculeux et d'en suivre en quelque sorte pas à pas la marche grâce à l'emploi systématique de l'intradermo-réaction à la tuberculine.

C'est en se basant sur de semblables considérations qu'*Arloing* et *Dufourt* ont pratiqué sur une assez large échelle l'injection de filtrats tuberculeux aux cobayes nouveau-nés. Ils ont pu ainsi déterminer les modalités de l'infection par le virus filtrant dans les premières périodes de la vie extra-utérine et constater des variations assez accusées.

Nous rapportons ici quelques-unes de leurs expériences en rappelant qu'ils ont utilisé des filtrats éprouvés parallèlement ou antérieurement sur des cobayes adultes. Certains de ces filtrats avaient pro-

duit une hypertrophie ganglionnaire avec présence de bacilles; d'autres, au contraire, se rapportaient à des « souches labiles », leur injection n'ayant éveillé que temporairement et dans des conditions nettement définies l'allergie tuberculinique.

Exp. I. — Deux cobayes nouveau-nés sont inoculés le 6 septembre 1925 avec un filtrat de ganglions caséeux. Développement normal. Les animaux sacrifiés le 22 mars 1926 ne présentent ni lésions ni bacilles au niveau des ganglions.

Exp. II. — Un cobaye nouveau-né est inoculé le 11 décembre 1925 avec un filtrat de ganglions caséeux. Un autre cobaye de la même portée sert de témoin. Le 17 février, le cobaye inoculé pèse 20 gr. de moins. A l'autopsie: bacilles en petit nombre dans les ganglions trachéo-bronchiques.

Exp. III. — Le 11 décembre 1925, un cobaye nouveau-né reçoit un filtrat de liquide céphalo-rachidien riche en bacilles; un autre nouveau-né de la même portée ne reçoit rien. Ce dernier se développe bien; le jeune cobaye inoculé maigrit, se cachectise et meurt le 11 février. A l'autopsie: nombreux bacilles dans tous les ganglions.

Exp. IV. — Le 17 mai 1926, quatre jeunes cobayes sont inoculés avec un filtrat de crachats, que des expériences concomitantes sur des cobayes adultes, contrôlées par intradermo-réaction à la tuberculine, montrèrent labile. Ces quatre cobayes ont présenté, au bout de vingt-cinq jours, une allergie tuberculinique, qui est toujours restée légère et qui a disparu en trois semaines. Ils ont semblé avoir un certain retard de développement pondéral. L'un d'eux, sacrifié après que se fut installée l'anergie tuberculinique, ne montra ni bacille ni lésion. Un second mourut spontanément et ne put être autopsié. Les deux autres se développèrent, par la suite, de façon absolument normale,

Ces résultats prouvent que ces jeunes animaux réagissent de façon toute différente suivant la virulence du filtrat :

Certains n'accusent, semble-t-il, aucun trouble. Leur développement pondéral est normal et ils parviennent à l'âge adulte sans présenter de modifications notables.

D'autres, au contraire, montrent un fléchissement, ou plutôt un retard dans l'accroissement pondéral, très net et facile à contrôler si l'on a pris soin de conserver un témoin dans chaque portée. Mais il ne s'agit là que d'un simple retard à vrai dire passager, car, au bout de deux à trois mois, le déficit ne sera déjà plus appréciable. Pourtant, et c'est là le fait important si l'on veut bien se rappeler les résultats obtenus par ce procédé sur le cobaye adulte, grâce à l'intradermoréaction à la tuberculine, on met en évidence l'existence d'une allergie passagère, correspondant à une infection spécifique bénigne, et qu'ils parviendront à surmonter rapidement. En effet, on obtient par injection de tuberculine en dilution concentrée, sous le derme, une réaction positive. Celle-ci, apparue après une période anté-allergique de vingt-cinq à trente jours, n'est que temporaire ; au bout de quelques semaines, on ne peut plus la provoquer.

Enfin, il existe un troisième groupe. Les jeunes animaux qui en font partie, présentent, peu après l'inoculation du filtrat tuberculeux, un amaigrissement progressif et rapide ; à peine dépassent-ils momentanément leur poids de naissance pour bientôt retom-

ber à son niveau ou même au-dessous et mourir cachectiques en quelques semaines, deux mois au plus, avec de nombreux bacilles acido-résistants dans les ganglions.

Comme nous le verrons dans les pages suivantes, ces constatations sont, dans les moindres détails, très exactement semblables à celles que l'on peut faire sur un certain nombre de nouveau-nés dont les mères ont eu, au cours de leur grossesse, une tuberculose évolutive. On ne peut moins faire que de trouver dans cette analogie plus qu'une simple coïncidence. De plus, certaines recherches entreprises systématiquement, depuis la connaissance des formes bacillaires filtrantes sur les fœtus ou les nouveau-nés morts rapidement et issus les uns et les autres de tuberculeuses, ont permis certaines constatations, en tous points superposables à celles que nous venons d'exposer dans le paragraphe précédent.

II. — Les faits cliniques

Il n'y a pas lieu de revenir sur les cas de tuberculose congénitale authentiques, et dans lesquels, le plus souvent, existent des lésions anatomiques que révèle le simple examen des organes du fœtus ou du nourrisson décédé peu après la naissance. Pour la plupart, ces manifestations peuvent alors être mises sur le compte du passage direct de bacilles, en plus ou moins grand nombre et sous la forme habituelle banale, au travers de « brèches placentaires ».

Peut-être, dans le nombre, quelques rares observations où n'existait aucune altération importante, bien que la présence de bacilles fut prouvée par l'examen direct ou l'inoculation, pourraient-elles être interprétées de façon un peu différente. En fait, il est absolument inutile d'y recourir, ce qui ne manquerait pas d'être critiquable à juste titre.

Il vaut mieux s'en tenir aux constatations récentes, faites au cours de ces deux dernières années, à la lumière des connaissances nouvelles, bien établies, sur certaines particularités biologiques du bacille tuberculeux.

Rappelons à ce sujet deux des caractères primordiaux de l'infection par les formes filtrantes du bacille de Koch, caractères sur lesquels nous avons eu, à plusieurs reprises déjà, l'occasion d'insister.

Tout d'abord, il faut noter l'absence presque absolue de lésions macroscopiques au niveau des viscères de l'animal en expérience, tandis que, de façon presque absolument constante, les bacilles « régénérés » sont localisés dans le système lympho-ganglionnaire et, plus spécialement, au niveau des ganglions trachéo-bronchiques et lombaires.

D'autre part, l'allure clinique de l'infection est par elle-même très spéciale ; ce qui lui donne un type bien défini, c'est la prédominance d'un état de dénutrition progressif et fatal dans certains cas dans lesquels l'animal meurt cachectique, moins accentué et passager dans d'autres, mais suffisant pour attirer l'attention, et dont la nature exacte est prouvée par l'intradermoréaction à la tuberculine.

Le passage expérimental du virus tuberculeux à travers le placenta de la femelle de cobaye étant ainsi prouvé de façon indiscutable, ses effets bien connus, il venait naturellement à l'esprit de rechercher s'il ne pouvait en être de même dans l'espèce humaine.



Déjà, depuis de nombreuses années, certaines remarques, faites à l'autopsie de fœtus issus de mères tuberculeuses, avaient frappé quelques cliniciens. C'est ainsi que *Lesage*, comme le signale *Vaudremer* dans son livre récent, avait été troublé par l'existence chez eux de polyadénites nettement visibles dans les territoires ganglionnaires tributaires des lymphatiques du cordon ombilical.

Or, plusieurs observations récentes apportent maintenant plus qu'une probabilité dans ce domaine, car elles sont renforcées, chacune, par des recherches expérimentales confirmatives. Il est utile de les transcrire complètement.

La première en date est celle d'*Arloing* et *Dufourt*, publiée par ces auteurs, le 23 mars 1926, à l'Académie de Médecine :

C... Joséphine, née prématurément le 31 octobre 1925. L'accouchement a eu lieu au septième mois. La mère est une tuberculeuse pulmonaire avancée.

Poids de l'enfant : 1.310 grammes; poids du placenta : 310 grammes. L'enfant, séparée de sa mère, est mise en couveuse. Sa température oscille d'abord de 34°2 à 35°. Têtee de 30 gr. Pas de vomissements. Examen somatique négatif. Le foie et la rate ne sont pas perçus,

Le 9 novembre, la température remonte à 37° et s'y maintient jusqu'aux derniers jours.

Les pesées successives indiquent :

Le 12 novembre	1.300	grammes
Le 22 novembre	1.400	—
Le 3 décembre	1.490	—
Le 9 décembre	1.440	—
Le 20 décembre	1.170	—

La mort arriva le 25 décembre au soir, après une perte rapide de poids au cours des quatre derniers jours, sans aucun phénomène spécial. L'enfant s'est éteinte sans cause connue.

L'autopsie ne montra pas traces de tuberculose. Les ganglions mésentériques étaient un peu hypertrophiés: les ganglions trachéo-bronchiques n'étaient pas visibles.

L'inoculation de fragments de viscères fut pratiquée à des cobayes qui restèrent sains. Mais dans les frottis des ganglions mésentériques existaient un certain nombre de bacilles acido-résistants. Le filtrat de ces ganglions fut inoculé à des cobayes, de même que le filtrat des divers organes. Seuls, à l'autopsie, présentèrent des bacilles dans leurs ganglions, les cobayes inoculés avec le filtrat de ganglions mésentériques. Ces cobayes se mirent à perdre du poids et périrent cachectiques alors que tous les autres restaient en bonne santé.

Ces constatations très particulières, dans lesquelles le laboratoire venait confirmer, de façon très précise, une hypothèse basée sur des arguments cliniques, permettaient, à ces auteurs, de se demander s'il ne serait pas logique d'envisager le problème dans un sens plus large. Ils concluaient du reste par ces mots leur note à l'Académie : « D'étranges similitudes existent entre cette observation clinique et les faits expérimentaux constatés chez nos cobayes... Il est fort à présumer qu'il existe, chez les nouveau-nés et les nourrissons, une pathologie spéciale encore mé-

connue due à la transmission transplacentaire du virus tuberculeux filtrant. Dans ce cadre, rentrent probablement certains dépérissements et certains troubles trophiques, dont l'origine n'a jamais été clairement élucidée, les protocoles d'autopsie, toujours négatifs, dans ce cas, n'en fournissent pas l'explication. »

Cette publication, observation et commentaires, provoqua immédiatement des critiques assez vives, sur lesquelles il est actuellement inutiles de revenir, et que suffisent à expliquer facilement et la nouveauté des faits et leur opposition aux théories admises. Mais elle eut aussi le résultat de provoquer des investigations dans le même sens, sur une assez large échelle et avec un esprit nouveau.

Environ six mois après, le 8 novembre 1926, *Calmette*, *Valtis* et *Lacomme* pouvaient confirmer de façon incontestable les vues d'*Arloing* et *Dufourt*, en faisant connaître les résultats de leurs de l'Hôpital *Baudelocque*. Celle-ci portait sur 9 fœtus ou enfants nés de mères tuberculeuses; ces derniers morts au bout de peu de temps, n'avaient eu après leur naissance aucun contact avec leur mère. Pour tous, fut pratiquée la recherche directe du bacille de Koch dans les frottis de diverse organes et, plus particulièrement, des ganglions; pour la plupart, fut faite l'inoculation au cobaye du filtrat obtenu avec les uns et les autres. Voici les observations publiées par ces auteurs :

I. — Fœtus provenant d'un avortement au cinquième mois. La mère a fait, dès le début de la gestation, une poussée évolutive de tuberculose cavitaires avec laryngite tuberculeuse. Elle a succombé quatre mois après l'avortement.

L'autopsie du fœtus ne révèle de lésion visible dans aucun organe.

On ne trouve aucun bacille colorable par le procédé de Ziehl dans les frottis de foie, de rate, des ganglions coronaires et mésentériques.

Un gros fragment de la rate est trituré avec du sable stérile. Le suc décanté est inoculé à deux cobayes. L'un de ces animaux meurt après vingt-trois jours, sans cause apparente et sans présenter de bacilles. Le second meurt après six semaines. L'examen minutieux, après écrasement, d'un petit ganglion voisin du point d'inoculation montre quelques bacilles de Koch typiques. Il n'y a cependant aucune lésion tuberculeuse.

La rate et les ganglions de ce cobaye sont inoculés à deux autres cobayes. L'un meurt après deux semaines. On trouve des bacilles colorables par le procédé de Ziehl, sans lésions tuberculeuses, dans les ganglions inguinaux qui sont très légèrement tuméfiés. L'autre meurt après trois semaines. Les frottis de ses ganglions inguinaux écrasés montrent aussi des bacilles parfaitement nets.

Les ganglions coronaires et mésentériques du même enfant sont finement triturés au mortier avec du sable stérile et inoculés sous la peau de deux cobayes. L'un de ces animaux meurt trente-sept jours plus tard. Il ne présente de lésion tuberculeuse dans aucun organe, mais les frottis du produit d'écrasement de ses ganglions inguinaux, légèrement augmentés de volume, montrent des bacilles de Koch typiques.

L'autre cobaye n'a succombé que six mois et trois jours après l'inoculation. Ses organes et ses ganglions paraissent indemnes. Mais l'étude minutieuse du contenu des ganglions trachéo-bronchiques, qui sont un peu tuméfiés, montre des bacilles de Koch nombreux et bien colorés par le procédé de Ziehl.

Enfin, un gros fragment du foie du même enfant est trituré et inoculé à deux cobayes. Chez l'un de ceux-ci, mort après trente jours, on n'a pas pu trouver de bacilles. Mais chez le

second, qui est mort après quarante-trois jours, il y en avait dans les ganglions inguinaux, et l'animal ne présentait aucune lésion tuberculeuse visible.

Par conséquent, la rate, le foie et les ganglions de ce fœtus étaient virulents, sans qu'on pût y déceler, à l'examen direct, aucun bacille de Koch.

II. — Sur quatre enfants mort-nés de femmes tuberculeuses, dont *deux extraits par opération césarienne*, l'un avant, l'autre après la mort de la mère, nous avons trouvé chez *trois* d'entre eux des bacilles à l'examen direct du produit d'écrasement des ganglions coronaires, mésentériques et du hile du foie. L'inoculation de la pulpe de ces ganglions, ainsi que du foie et de la rate, a été positive pour les quatre enfants. Celle du filtrat sur bougie Chamberland L2 de cette pulpe s'est montrée également positive pour *trois* enfants sur quatre (jusqu'à présent).

III. — Deux enfants, pesant l'un 3.420 gr., l'autre 2.000 gr. à la naissance, morts sans cause apparente, le premier à 13 jours (dénutrition), le deuxième à 3 jours, et dont les organes viscéraux et ganglionnaires, paraissant d'ailleurs absolument indemnes, ne contenaient aucun bacille de Koch visible, ont également fourni des résultats positifs à la suite de l'inoculation au cobaye du produit de broyage de ces organes.

IV. — Enfin, deux autres enfants, nés de mères tuberculeuses et séparés dès leur naissance, morts de broncho-pneumonie, l'un à 12 jours, l'autre à 32 jours, n'avaient, eux non plus, aucune lésion tuberculeuse apparente, ni aucun bacille colorable par le procédé de Ziehl dans leurs organes, et ceux-ci, finement broyés et inoculés aux cobayes, se sont montrés virulents. Pour l'un d'eux, l'inoculation a été positive.

Ainsi, les recherches méthodiques ont permis à *Calmette*, *Valtis* et *Lacomme* de constater, soit directement, soit indirectement, l'existence de bacilles tuberculeux dans les viscères et les ganglions de 9 enfants ou fœtus qui, morts après « leur extraction ou

leur naissance », n'avaient eu aucun contact avec leur mère tuberculeuse. Pour quatre d'entre eux, l'inoculation de filtrat d'organes au cobaye, a eu les conséquences habituelles. Devant ces faits, ces auteurs pouvaient donc conclure :

« 1° Au cours de certaines affections tuberculeuses graves, le passage du virus tuberculeux de la mère au fœtus, pendant la gestation, peut se produire moins exceptionnellement qu'on ne l'avait cru jusqu'ici.

« 2° L'infection tuberculeuse transplacentaire est, le plus souvent, réalisée par des éléments invisibles au microscope, filtrables à travers bougies de porcelaine poreuse, et que nous désignons sous le nom d'ultra-virus tuberculeux. Le bacille de Koch issu de cet ultra-virus représente un état plus avancé de développement des éléments filtrables qui le constituent, et paraît en être une forme de résistance. »

Conclusions en somme superposables à celles formulées par *Arloing* et *Dufourt*, et qui semblent, elles aussi, ne pouvoir laisser aucun doute, car les observations dont elles découlent ne peuvent, logiquement, en faire admettre de différentes. On remarquera toutefois que ces auteurs n'envisagent qu'une catégorie de faits, ceux simplement pour lesquels leurs recherches directes et indirectes, les inoculations de filtrat d'organes entre autres, ont abouti à la découverte du bacille de Koch, en l'absence de toute lésion macroscopique.

Quant aux rapports possibles entre une infection transplacentaire plus discrète encore, et certains états

de dénutrition rapide, difficiles à expliquer, tels qu'on les voit s'établir chez quelques nouveau-nés issus de mères tuberculeuses, ils ont été l'objet d'une série d'études entreprises par *Couvelaire* dans cette même Maternité pour tuberculeuses. C'est vraisemblablement pour ce motif que *Calmette* et ses collaborateurs n'ont pas cru devoir les envisager.

*
**

En effet, après avoir créé et organisé ce Service, cet auteur s'est livré à une étude minutieuse, portant sur quatre années consécutives et englobant tous les enfants nés de mères tuberculeuses pendant cette période. Une série de publications en a fait connaître les résultats qui sont d'un remarquable intérêt.

Il faut signaler, tout d'abord, que ces enfants n'ont eu le moindre contact avec leurs mères dont ils ont été séparés systématiquement et de façon absolue dès leur naissance. Aucun d'entre eux n'a reçu de vaccin B. C. G.

La mortalité d'ensemble, sur 319 enfants, a été, dans le cours du premier mois de la vie, de 14,4 % ; mais il est bon d'apporter ici quelques détails fournis par l'auteur. En effet, ce pourcentage a atteint 33 % pour une première série au cours des années 1921 et 1922, puis il s'est abaissé, en 1923-1925, à 13,2 % ; enfin, dans la troisième série, 1925-1926, il est tombé à 7,2 %.

La courbe générale est donc en voie de décroissance rapide et nette. Cette amélioration a été obtenue

par *Couvellaire* et ses collaborateurs, grâce à des soins méticuleux pour rendre plus favorable les conditions d'élevage, tout particulièrement en fournissant au début à ces « petits séparés » du lait de femme, et en les habituant progressivement à l'allaitement artificiel.

Couvellaire fait d'autre part remarquer qu'il est nécessaire d'établir une différence très nette entre les enfants nés de mères atteintes de tuberculose grave, avec poussées évolutives sévères au cours de la grossesse, et ceux issus de malades peu atteintes ou ayant présentés des poussées évolutives légères au cours de leur gestation. Dans le premier groupe, et pour la période du 1^{er} octobre 1925 au 1^{er} octobre 1926, la mortalité a été de 13 enfants sur 41 ; il est vrai d'ajouter que la plupart étaient nés prématurément et sont morts pendant ou peu après l'accouchement. Dans le second groupe, le déchet a été seulement de cinq enfants sur quatre-vingt-six.

Mais, et c'est là à notre avis, la constatation importante, parmi les enfants nés viables mis dans de bonnes conditions d'élevage, « un certain nombre se sont éteints avec le *syndrome de dénutrition progressive sans lésions* », décrit par l'auteur en 1923, et qui a été observé pour les « nourrissons plus âgés, par *Léon Bernard* et *Debré*, à la Crèche de l'Hôpital *Laënnec*. Encore faut-il distinguer entre ceux qui présentent d'emblée ce syndrome aboutissant plus ou moins rapidement à la mort, et ceux qui ne le présentent que secondairement, après une période plus ou moins longue, pour laquelle des facteurs autres que des facteurs congénitaux ont pu agir. »

« Les cas de la seconde catégorie, continue *Couvelaire*, sont beaucoup moins nombreux actuellement grâce aux mesures prises, mais on voit encore un grand nombre de ceux de la première. »

En se rapportant à la thèse de *Lelong*, on trouve un certain nombre d'observations et quelques courbes de poids, les unes et les autres fournies par *Couvelaire*, qui entrent très exactement dans ce groupe. Ces enfants, nés dans de bonnes conditions, apparemment sains et d'un poids voisin de la moyenne, présentent, après la chute de poids initiale normale, une courbe pondérale qui hésite quelque temps à se relever, sans dépasser jamais sensiblement le poids de naissance, puis, brusquement après la première quinzaine, elle s'abaisse rapidement. Il n'existe aucun trouble digestif, ni vomissements, ni diarrhée, l'appétit reste bon, et cependant la perte quotidienne est importante. L'enfant est inerte, ne réagit pas; bientôt il se décolore, sa face est blafarde, les yeux excavés, les joues déprimées; le panicule adipeux disparaît. La température n'a cependant présenté que peu de modifications et, bientôt, cet état aboutit à la mort dans un syndrome de l'athrepsie, sans que l'examen physique ou les troubles fonctionnels n'aient permis de trouver une explication logique.

Frappés par ces constatations, *Couvelaire* avait été tenté de les assimiler aux faits mis en évidence par *Landouzy* et *Loederich* pour des petits cobayes issus de mères tuberculeuses. Les premières recherches bactériologiques directes et les premières inoculations faites avec les organes de ces nouveau-nés étaient res-

tées absolument négatives ainsi que le rapporte *Le-long* dans sa thèse. Il est vrai de dire que pour aucune de ces dernières n'avait été pratiqué l'examen des frottis des ganglions. Nous avons vu plus haut que par la suite il n'en fut pas de même et nous connaissons les résultats obtenus pour certains de ces cas par *Calmette*, *Valtis* et *Lacomme*, soit directement, soit indirectement avec les filtrats.

Sans chercher à donner à ces constatations une interprétation plus étendue que celle qu'elles comportent, on est bien obligé de voir là, et même alors que certaines investigations ont été négatives, une concordance presque absolue avec les hypothèses formulées par *Arloing* et *Dufourt* à ce sujet. D'ailleurs, on est frappé par la similitude très exacte qui existe entre le syndrome constaté chez ces nouveau-nés et les troubles que présentent les cobayes, jeunes ou adultes, inoculés avec des filtrats de produits tuberculeux.

Du reste, les conclusions formulées par *Couvelaire*, confirment cette façon de voir. Il signale tout particulièrement qu'à côté de la transmission transplacentaire du virus tuberculeux, révélée par la constatation de bacilles acido-résistants dans les ganglions et les viscères de ces enfants, il existe des cas où elle ne peut être trouvée que par l'inoculation au cobaye après ou sans filtration préalable.

La discussion ouverte à l'Académie de Médecine sur ce sujet par les communications de *Couvelaire*, par celles d'*Arloing* et *Dufourt*, n'a fait que mettre mieux en évidence cette analogie. Elle prouve, comme l'a

montré *Sergent*, la nécessité d'étendre les investigations cliniques et bactériologiques, d'accumuler les observations sans idée préconçue, avec le seul esprit scientifique. Les arguments fournis par ces recherches ne doivent pas être repoussés, à priori, sous le prétexte qu'ils ne concordent pas avec les idées classiques en France, concernant le problème de l'hérédité tuberculeuse.

Le cycle des formes filtrantes du bacille tuberculeux, plus particulièrement le passage de ces dernières de l'organisme maternel à celui du fœtus, paraissent actuellement établis sur des bases trop sûres pour qu'il soit possible de conserver un doute. A vrai dire, une preuve plus absolue encore, mais non indispensable, serait fournie par la mise en évidence de ces formes filtrantes dans le sang du cordon ; jusqu'ici les expériences effectuées dans ce but, dans divers laboratoires, et auxquelles nous nous sommes livré de notre côté, ont été négatives ; nous avons vu pour quels motifs elles sont difficiles et, à priori, très aléatoires.

Quelques considérations générales

Les conclusions qui résultent normalement de ces faits nouveaux n'ont pas été sans provoquer quelques surprises et sans déterminer quelques discussions sur lesquelles il est inutile de revenir. Il est nécessaire cependant, pour éviter toute nouvelle critique, d'affirmer avec *Arloing* et *Dufourt* que les données récentes ne vont point directement à l'encontre des diverses théories admises sur l'hérédité tuberculeuse. Elles permettent simplement d'en déterminer une modalité particulière, jusqu'alors inconnue, et sur la fréquence de laquelle il est difficile d'être fixé actuellement. Ainsi que l'a indiqué *Sergent*, elles prouvent simplement « que la tuberculisation *in utero* est plus fréquente que ne l'indiquaient quelques rares observations anciennes, recueillies avant la découverte du virus filtrant. Cela ne signifie pas que l'hérédité de graine doive devenir un dogme ; cela ne signifie pas que la contagion post-natale doive rendre à l'hérédité de graine la place qu'elle lui a prise ».

Dans ces conditions il est utile aussi de préciser, avec les mêmes auteurs, que l'on doit, en tout état de cause, rester partisan convaincu des moyens mis en

œuvre pour lutter contre la contamination post-natale. Toutes les organisations actuelles qui ont pour but d'isoler l'enfant nouveau-né du milieu infecté ou simplement suspect, ont donné des résultats trop certains et trop nombreux pour que vienne à l'esprit de quiconque l'idée de les discuter.

De plus, les renseignements cliniques expérimentaux que nous possédons sur le passage des formes filtrantes du bacille tuberculeux au travers du placenta ne nous permettent pas encore d'en connaître tous les effets. Leur action apthosienne ne doit pas être limitée à priori aux seuls cas mortels à bref délai, dans lesquels les recherches immédiates, directes ou indirectes, fournissent un résultat positif.

Il n'est donc pas illogique d'admettre que certains des nouveau-nés, ainsi contaminés de façon plus ou moins distincte, se trouvent peut-être alors dans un état de réceptivité particulière. La durée en est difficile à prévoir, mais il est possible que toute réinfection survenant alors produise des lésions graves, massives et rapidement évolutives.

On conçoit donc facilement la nécessité impérieuse de soustraire ces enfants à toute nouvelle cause de contagion ; il faut, non seulement les mettre dans d'excellentes conditions de vie hygiénique, mais encore leur assurer, dans la mesure du possible, les mille soins constants qui leur seraient normalement prodigués par leurs mères, et surtout, au cours des premiers mois, s'ingénier pour leur procurer la seule alimentation qui réponde exactement au développement de leur organisme. C'est du reste en mettant

en œuvre minutieusement de tels procédés que *Couvelaire* et ses collaborateurs ont obtenu, d'année en année, une amélioration considérable de leur statistique à la Maternité pour tuberculeuses de l'Hôpital *Baudelocque*.

Inversement, on peut aussi envisager peut être pour quelques cas une hypothèse différente, hypothèse que laissent entrevoir quelques faits expérimentaux, et qui serait favorable à l'existence possible d'un certain degré d'hérédo-immunité. On connaît les résultats des recherches de *Rosenkrantz*, ceux de *Ribadeau-Dumas*, *Cuel* et *Prieur*, ceux de *Debré* et *Lelong* sur la présence fréquente d'anticorps tuberculeux dans le sang du cordon lorsqu'ils existent dans le sang maternel. Ces auteurs ont montré d'autre part qu'il ne s'agit point là d'une simple transmission par filtration passive, car, si l'on peut trouver ces anticorps à un taux égal dans le sang du cordon, leur concentration peut y être aussi moindre ou plus élevée que dans le sang maternel. De plus, en répétant cette recherche, on voit leur taux s'abaisser progressivement chez le nouveau-né, jusqu'à disparition complète, au bout de trois mois en moyenne.

En réalité, il est difficile de trouver là un argument solide et différentes interprétations peuvent être proposées. Il n'en est plus de même si l'on veut bien tenir compte des constatations faites par *Bocquet*, *Nègre* et *Valtis* sur « l'action sensibilisante et immunisante des filtrats d'exsudats tuberculeux bacillifères ».

Reprenants, après *Paraf*, les expériences de *Mac Junkin*, ces auteurs ont montré, à leur tour, que les

cobayes neufs, inoculés à plusieurs reprises avec des filtrats d'exsudats obtenus par injection intra-péritonéale de bacilles de Koch à des cobayes tuberculeux, résistent mieux que les témoins à des doses moyennes de cultures virulentes. Les témoins, après avoir reçu sous la peau 0,0001 milligramme de bacilles virulents, meurent dans les délais normaux de cinquante à soixante jours, porteurs de lésions classiques diffuses. Par contre, certains des animaux inoculés antérieurement par voie sous-cutanée avec des filtrats d'exsudats bacillifères, résistent pendant cent-cinquante jours en moyenne; les altérations organiques qu'ils présentent, sont plus discrètes et plus localisées. Ces faits ne peuvent être, assurément, transportés du domaine de l'expérimentation à celui de la clinique. Tout au plus peuvent-ils être cités en faveur d'une telle hypothèse qui réclame encore assurément de nombreuses contre-épreuves. Ajoutons cependant avec *Genévrier* que les formes de tuberculose latente, souvent capables d'évoluer par la suite, peuvent aussi « conférer aux individus une immunité relative parfois considérable, véritable état de résistance aux secondoinfections hétérogènes ». Avec le même auteur on peut donc se demander s'il n'est pas possible d'attribuer aux formes filtrantes transplacentaires une certain pouvoir de modification du terrain, grâce auquel se développerait, dans certaines conditions, « une sorte d'immunité héréditaire, de même qu'une primo-infection crée souvent une immunité acquise ».

Un dernier point resterait à étudier ; à son sujet, n'existent encore que des présomptions. Il s'agit en effet de se demander sous quelle forme le bacille tuberculeux produit des éléments filtrables. On a de divers côtés, essayé de chercher à éclaircir ce problème, sans parvenir à le résoudre de façon définitive. Les travaux d'*Hérelle*, ceux d'*Hauduroy*, les expériences instituées par *Burnet*, enfin certains articles fortement documentés comme celui écrit récemment par *H. Coutière*, permettent cependant d'entrevoir tout au moins un début de solution. Nous nous contenterons de résumer rapidement les données actuelles.

Depuis la découverte de *Fontès* sur les formes filtrantes du bacille de Koch, on est parvenu, récemment, à en déceler aussi pour d'autres microbes dont les caractères morphologiques et culturels sont depuis longtemps établis avec netteté. Tel est le cas par exemple pour le bacille Dysentérique, pour le *Sterptocoque*, pour le bacille Typhique et Paratyphique, dont les filtrats de culture sur bougies de porcelaine peuvent régénérer le microorganisme initial. Mais ici il faut, comme le soutient *Hauduroy*, faire jouer un rôle primordial au bactériophage, agent de lyse, de désintégration bactérienne, seul capable de donner naissance dans ces cas à des formes filtrantes ; du reste, il est toujours possible de le mettre alors en évidence.

Le même processus ne peut être admis pour le bacille tuberculeux, tout au moins en l'état des connaissances actuelles. Malgré tout, sans exagération

manifeste, on peut envisager, dans les deux cas et quelle que soit la cause initiale, un phénomène intime très voisin : à un moment donné de leur cycle évolutif, ces microbes et ces bactéries fournissent, soit sous l'influence d'un principe lytique, soit spontanément peut être, des éléments infra-visibles, granulations ou véritables débris capables de traverser les filtres de porcelaine et de donner naissance par la suite aux formes visibles, dont ils sont issus. Peut-être, interviennent ici les formations granulaires décrites par *Kirchenstein* dans ses travaux sur la structure intime des bactéries, formations qui possèdent toutes les propriétés de la substance nucléaire.

En tout état de cause, il faut ne point confondre dans une même catégorie les véritables ultra-virus, « formes invisibles qu'on ne sait rattacher à rien de connu » et les formes filtrantes des microorganismes définis, « réunies à ceux-ci de telle façon qu'on peut réellement parler de stades évolutifs » (*H. Coutière*).

Aussi bien le terme de « *virus tuberculeux* » serait-il mal choisi, car il permettrait des suppositions inexactes et prêterait à des erreurs d'interprétation. Il serait donc préférable d'employer uniquement la dénomination de « *formes filtrantes du bacille tuberculeux* », qui correspond mieux à la réalité et désigne parfaitement les importantes et indéniables acquisitions de ces dernières années. Celles-ci, bien que poussées activement, n'ont pas encore donné tous les résultats que l'on est en droit d'espérer, et le champ reste largement ouvert pour de nouvelles recherches.

CONCLUSIONS

I. — Le bacille de Koch, tel qu'on est habitué à le décrire classiquement sous la forme de Bâtonnet acido-résistant, ne représente qu'un stade au cours de l'évolution du bacille tuberculeux.

Cette hypothèse avait déjà été envisagée, peu après la découverte de ce microorganisme, par différents auteurs qu'avaient frappé certaines variations morphologiques importantes.

II. — Les recherches de ces vingt dernières années, ont montré qu'il ne constitue pas, à beaucoup près, la totalité des cultures normales sur milieux riches. Celles-ci sont composées de trois éléments: la substance cyanophile, les bacilles, les corpuscules chromophiles. L'importance respective de ces éléments est variable avec l'âge de la culture.

III. — Grâce à des procédés particuliers, et surtout à l'emploi de milieux pauvres, on obtient, en utilisant des souches connues, des modifications importantes de la forme et des dimensions du bacille tuberculeux. Il en est de même pour ses propriétés tinctoriales et spécialement pour l'acido-résistance qui peut, dans ces conditions, faire totalement défaut.

IV. — Au cours de son développement le bacille tuberculeux peut, d'autre part, présenter des formes de dimensions assez réduites pour échapper aux recherches microscopiques, formes capables de passer au travers des bougies en porcelaine ou en terre poreuse.

Ces formes filtrantes existent dans les cultures normales et surtout dans les cultures modifiées. On peut aussi les mettre en évidence dans la grande majorité des produits pathologiques tuberculeux d'origine humaine ou d'origine animale.

V. — Par inoculations des filtrats au cobaye, on peut obtenir le retour au bacille acido-résistant normal. L'infection ainsi déterminée chez cet animal est toute différente de la tuberculose expérimentale classique — en particulier, le chancre d'inoculation fait toujours défaut. Elle peut revêtir trois types différents :

- a) Forme nodulaire rare.
- b) Forme cachectisante sans lésions macroscopiques.
- c) Forme larvée, éphémère, décelable par l'intradermoréaction à la tuberculine.

VI. — Expérimentalement, on parvient à réaliser le passage de ces formes filtrantes de la mère au fœtus au travers du placenta. En pathologie humaine, il est également possible de les déceler chez les enfants nés de mères tuberculeuses.

VII. — Ces notions montrent que l'on doit élargir le cadre de l'hérédité tuberculeuses et envisager une hérédité bacillaire spéciale. Cependant, l'infection tuberculeuse qui en résulte a des caractères particuliers qui la séparent de la tuberculose caséuse par contamination intra-utérine. Celle-ci reste d'une extrême rareté.

VIII. — Il n'est pas impossible que ces formes filtrantes puissent, à côté d'une hérédoprédisposition, entraîner, dans d'autres cas une hérédimmunité. De toute façon, ces constatations nouvelles ne doivent faire modifier en rien les dispositions mises en œuvre, depuis longtemps avec succès, pour lutter contre la contamination post-natale.

<i>Vu :</i>	LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
LE DOYEN,	ARLOING.
JEAN LEPINE.	

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 3 Mai 1927.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
GHEUSI.

BIBLIOGRAPHIE

- F. ARBOING et A. DUBOURT — Contribution à l'étude des formes filtrantes du bacille tuberculeux. *C. R. Soc. Biol.* T. XCIII, page 165, 15 juin 1925.
- Les formes filtrantes du B. de Koch et le problème de l'hérédité tuberculeuse. *Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 19 mai 1925. *In Lyon Médical*, t. CXXXI, n° 41, p. 444.
- Obtention des formes mycéliennes du bacille tuberculeux. *Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 19 mai 1925. *In Lyon Médical*, t. CXXXI, n° 41, p. 443.
- Polymorphisme du bacille tuberculeux. Formes mycéliennes et ramifiées. *Rev. de la Tub.*, t. VI, n° 4, p. 517.
- Transmission du virus tuberculeux par voie transplacentaire chez la femelle du cobaye tuberculisé avec un filtrat de produit tuberculeux humain. *C. R. Ac. ses Sciences*, t. CLXXXI, p. 826.
- Tuberculose et hérédité. Passage expérimental du virus filtrant tuberculeux de la mère au fœtus. *Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 8 déc. 1925. *In Lyon Médical*, t. CXXXVII, n° 6, p. 169.
- Recherches sur le virus tuberculeux filtrant et son passage à travers le placenta. *Bull. Ac. Méd.*, t. XCV, n° 7, p. 163, 16 fév. 1926.
- Rôle présumé du virus tuberculeux filtrant dans la pathogénie de certaines hypotrophies et atrophies des nourrissons nés de mères tuberculeuses. *Bull. Ac. Méd.*, t. XCV, n° 12, p. 318, 23 mars 1926.
- A propos du virus tuberculeux filtrant et du problème de l'hérédité tuberculeuse. *Bull. Ac. Méd.*, t. XCV, n° 17, p. 416, 27 avril 1926.

- F. ARLOING et A. DUBOURT. — Les formes invisibles et filtrantes du virus tuberculeux. *Clinique et Laboratoire*, 20 juillet 1926, p. 127.
- Intradermoréaction à la tuberculine chez le cobaye injecté avec le virus tuberculeux filtrant. *C. R. Soc. Biol.*, t. XCV, p. 1363, 15 novembre 1926.
- Sur la variabilité de virulence et des effets pathogènes du virus tuberculeux filtrant. Ses conséquences dans le problème de l'hérédité tuberculeuse. *Bull. Ac. Méd.*, t. XCVI, p. 301, 30 nov. 1926.
- Résultats obtenus par l'inoculation de virus tuberculeux filtrant aux cobayes nouveau-nés. *C. R. Soc. Biol.*, t. XCV, p. 1414, 4 déc. 1926.
- Le nouvel aspect de l'hérédité tuberculeuse (recherches personnelles). *Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 14 déc. 1926. *In Lyon Médical*, t. CXXXVIII, n° 52, p. 731.
- Le virus tuberculeux filtrant et les acquisitions nouvelles sur l'hérédité tuberculeuse. *Presse Méd.*, 5 janvier 1927, n° 2, p. 17.
- F. ARLOING, A. DUFOURT et MALARTRE. — Caractères anatomiques et cliniques de la tuberculose expérimentale du cobaye provoquée par l'inoculation des formes filtrantes du bacille tuberculeux. *C. R. Soc. Biol.* t. XCIV, p. 46, 21 déc. 1925.
- Variations morphologiques et pathogènes du bacille de la tuberculose. *Paris Méd.*, n° 1, 2 janvier 1926, p. 22.
- Formes anatomiques de l'infection expérimentale par le virus tuberculeux. *Soc. Anat.*, 16 déc. 1926. *In Annales anat.-pathol.*, t. III, n° 9, p. 982.
- F. ARLOING et A. DUFOURT. — Atténuation du virus filtrant tuberculeux labile par les courants électriques et les rayons ultra-violet. *C. R. Soc. Biol.*, t. XCVI, n° 1, p. 39, 20 déc. 1926.
- F. ARLOING et MALARTRE. — Recherches histo-bactériennes comparatives sur des cultures de bacilles tuberculeux, d'actinomycose et d'aspergillus sur pomme de terre. *C. R. Soc. Biol.*, t. XCII, p. 1303, 27 avril 1925.
- Aspect des coupes de cultures du bacille tuberculeux sur pomme de terre. *C. R. Soc. de Biol.*, t. XCIII, p. 225, 27 juin 1925.

- S. ARBOING. — Leçons sur la tuberculose et certaines septicémies. Paris, 1892. ASSELIN et HOUZEAU éd. spécialement, p. 132.
- Les virus, Alcan, éd.
 - Quelques mots sur la variabilité du bacille de la tuberculose. *Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 21 avril 1903.
 - Variations morphologiques du bacille tuberculeux de l'homme et des mammifères obtenues artificiellement. *C. R. Ac. des Sciences*, 20 janvier 1908.
 - Variabilité du bacille de la tuberculose. Cong. internat. Hyg. de Berlin. *In Rev. Tub.*, t. V, n° 1, fév. 1908.
 - Variations morphologiques étendues observées sur les bacilles de la tuberculose humaine. *Bull. Soc. des Sciences vétérinaires de Lyon*, séance 29 juin 1907.
 - Sur l'obtention de cultures et d'émulsions homogènes sur le bacille de la tuberculose humaine et sur une variété mobile de ce bacille. *C. R. Ac. Sciences*, 9 mai 1908.
 - Variabilité des caractères végétatifs et des caractères pathogènes du bacille de la tuberculose. *Bull. Soc. des sciences vétérinaires de Lyon*, séance 1^{er} février 1908.
- S. ARLOING, CORNEVIN et THOMAS. — Sur l'état virulent du fœtus chez la brebis morte de charbon symptomatique. *C. R. Ac. Méd.* 1882, t. XCII, p. 139.
- BABÉS. — Ueber latente Tuberkulose. *Volkmanns Sammlung*, 1882, N° 21.
- Ueber die Wege der Tuberkulosen Infection. *Zeitschr. f. Klin. Medic.*, 1883, Bd. VI, p. 61.
 - Ueber experimentelle congenital Tuberkulose. *Arbeiten a. d. Institut Tubingen*. Bd. I, 1892, p. 322.
- L. BERNARD. — Le placement familial des nourrissons issus de tuberculeux. *Paris Méd.*, 7 janv. 1922, p. 21.
- L. BERNARD et R. DEBRÉ. — Les modes d'infection et les modes de prévention de la tuberculose chez les enfants du premier âge. *Bull. Ac. Méd.*, 5 octobre 1920, t. LXXXIV, n° 30, p. 86.

- La prophylaxie de la tuberculose chez les nourrissons par le placement familial. *Bull. Ac. Méd.*, 15 mai 1923, t. LXXXIX, n° 20, p. 523.
- L'infection tuberculeuse du nourrisson et sa prophylaxie. *Ann. de Méd.*, mai 1923, n° 5, p. 391.
- BESANÇON. — La conception actuelle de la tuberculose. *La Médecine*, 4^e année, n° 8, mai 1923, p. 565.
- Sur le caractère relativement aérobie du bacille tuberculeux. *Sect. ét. scient. sur la tub.*, 12 janvier 1924, in *Rev. tub.*, 3^e série, t. V, 1924, n° 2, p. 215.
- Notions nouvelles sur le parasite de la tuberculose. *La Médecine*, 7^e année, N° 9-10, juin 1921, p. 1.
- BESANÇON (sans titre). — *Sect. ét. scient. sur la tub.*, in *Rev. de la Tub.*, 1924, t. V, n° 215.
- BESANÇON et PHILIBERT. — Etudes sur la structure des voiles tuberculeux. *Bull. Soc. ét. scient. sur la Tub.*, 12 mars 1914, n° 2.
- Note préliminaire sur la morphologie et les affinités colorantes des corpuscules chromophiles du bacille de Koch. *Bull. Soc. ét. scient. sur la Tub.*, 9 mai 1912, n° 5.
- Le bacille acido-résistant n'est qu'une des formes du parasite de la tuberculose. *Presse Méd.*, 9 janvier 1926, n° 3, p. 33.
- Les formes non acido-résistantes du parasite de la tuberculose. *C. R. IV^e Conf. intern. contre la tub.* Lausanne, 5 août 1924, p. 80, et in *Rev. tub.*, t. V, 1924, p. 726.
- BESANÇON, PHILIBERT et HAUDUROY. — Sur la structure des voiles jeunes des cultures de bacille de Koch. *C. R. Soc. Biol.*, t. XC, p. 475, 23 février 1924.
- BOCQUET, NÈGRE et VALTIS. — Sur l'action sensibilisante et immunisante des filtrats d'exsudats tuberculeux bacillifères. *C. R. Soc. Biol.*, t. XCIV, p. 235, 30 janv. 1926.
- BOUQUET. — Le problème de l'hérédité tuberculeuse. *Monde Médical*, 1^{er} janv. 1927, n° 700, p. 22.
- BURNET. — Sur la recherche des formes filtrantes des bactéries. *C. R. Soc. Biol.*, t. XCV, n° 32, 6 nov. 1926.

- CALMETTE. — Rapport. *C. R. IV^e Conf. internat. contre la tub.* Lausanne, 5 août 1924, in *Rev. tub.*, 1924; t. V, p. 716.
- CALMETTE et VALTIS. — Les éléments virulents filtrables du bacille tuberculeux. *Ann. de méd.*, t. XIX, n° 6, p. 553, juin 1926.
- CALMETTE, VALTIS, NÈGRE et BOCQUET (sans titre). — *C. R. Ac. des Sciences*, t. CLXXXI, p. 491, 19 oct. 1925.
- CALMETTE, VALTIS et LACOMME (sans titre). — *C. R. Ac. des Sciences*, t. CLXXXIII, p. 835, 15 nov. 1926.
- Transmission intra-utérine du virus tuberculeux de la mère à l'enfant. *Presse Méd.*, 10 nov. 1926, p. 1409.
- CHAMBRELENT. — Recherches sur le passage des éléments figurés au travers du placenta. *Thèse Bordeaux*, déc. 1882.
- CLUZET, CHEVALIER et KAUFMANN. — Technique pour étudier l'action de l'ultra-violet et du champ électrique sur le virus tuberculeux filtrant labile. *C. R. Soc. Biol.*, t. XCVI, p. 39, 20 déc. 1926.
- COLLIGNON. — Notions nouvelles sur les ultra-virus. *Arch. méd. et Pharm. milit.*, t. LXXXIII, p. 440, nov. 1925.
- COUTIÈRE. — Choses infra-visibles : les ultra-virus. *Biol. méd.* Vol. XVI, n° 8, octobre 1926, p. 345, et n° 9, nov. 1926, p. 393.
- COUVELAIRE. — L'avenir des nouveau-nés issus de mères tuberculeuses. *Soc. obst. et gyn.*, 9 nov. 1923.
- Fonctionnement d'une maternité pour tuberculeuse. *Bull. Ac. Méd.*, t. XCV, n° 9, p. 195, 2 mars 1926.
- Le nouveau-né issu de mère tuberculeuse, *Bull. Acad. méd.*, t. XCVI, p. 272, 23 nov. 1926. — *Gyn. et Obst.*, t. XV, n° 1, p. 1, janvier 1927. — *Presse Médicale*, 19 fév. 1927, n° 15, p. 225.
- Une Maternité pour tuberculeuses. *Gyn. et Obst.*, t. XIII, n° 6, p. 347, 1926.
- DEBRÉ. — Que doit-on penser aujourd'hui de l'hérédité tuberculeuse ? *Les Sciences méd.*, 15 oct. 1925.

DEBRÉ et LELONG. — La transmission des anticorps tuberculeux de la mère à l'enfant. *Paris Méd.*, 1925, n° 4, p. 17.

— Différents aspects de l'hérédité tuberculeuses :

1° L'hérédité de terrain. *Ann. de Méd.*, t. XVII, n° 6, p. 601, 1925.

2° Contamination intra-utérine pauci-bacillaire. *Idem*, n° 3, p. 209.

3° Enfants issus de parents tuberculeux, séparés avant contamination. *Idem*, t. XVIII, n° 4, p. 256, 1925.

4° Enfants issus de parents tuberculeux séparés avant contamination : croissance et résistance aux maladies. *Idem*, t. XVIII, n° 5, p. 317, 1925.

DEBRÉ, LELONG et BONNET. — Phénomène cutané allergique du type nécrotique par inoculation de filtrats de cultures de bacilles tuberculeux humains. *C. R. Soc. Biol.*, t. XGV, p. 1425, 4 déc. 1926.

DEBRÉ et JACQUET. — Le début de la tuberculose humaine. Période anté-allergique. Pénétration silencieuse de bacilles tuberculeux dans l'organisme du nourrisson. *Ann. de Méd.*, t. VII, n° 2, p. 122, janvier 1921.

DEBRÉ, PARAF et DAUTREBANDE. — La période anté-allergique chez le cobaye. Sa durée varie avec la dose de bacilles injectés. *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXIII, p. 986, 3 juillet 1920.

— La période anté-allergique dans la tuberculose expérimentale du cobaye. Sa durée chez la femelle pleine et chez le cobaye nouveau-né. *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXIII, p. 1068, 17 juillet 1920.

— *Idem*... Variations de sa durée suivant la voie d'inoculation. *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXIII, p. 1025, 10 juillet 1920.

DESSY. — Sulla filtrabilità del virus tubercolare. *Bol. del Inst. Sieroterapico*, fasc. I, fév. 1926.

DIENES et SCHOENHEIT. — Étude de la nature chimique des substances spécifiques contenues dans les filtrats de cultures de bacille de Koch. *The Amer. Rev. of tub.*, t. XI, p. 146, 1925.

- DROLET. — L'hérédité tuberculeuse, prédisposition ou immunité. *The Amer. Rev. of Tub.*, t. X, p. 280, 1925.
- A. DUFOURT. — Les formes filtrantes du bacille tuberculeux. *Journal de Méd. de Lyon*, n° 147, p. 105, 20 fév. 1926.
- DURAND. — Pouvoir pathogène du bacille tuberculeux filtré. *C. R. Soc. Biol.*, t. XCI, p. 11, 31 mai 1924.
- Les formes filtrantes du bacille tuberculeux. *Bull. Académie de Méd.*, t. XCV, p. 75, 19 janv. 1926.
- DURAND et CHARCHANSKI. — *C. R. Soc. Biol.*, t. XIII, p. 449, 18 juillet 1925.
- DURAND, OURY et BENDA. — Forme éphémère curable de la tuberculose chez le cobaye après inoculation de virus filtrant. *C. R. Soc. de Biol.*, t. XCV, p. 1545, 18 déc. 1926.
- DURAND et VAUDREMER. — Retour au type classique de bacille tuberculeux filtré après passage par le péritoine du cobaye. *C. R. Soc. Biol.*, t. XC, p. 916, 5 avril 1924.
- FERRAN. — Errores doctrinales concernientes a la tuberculosis y su bacilo. *Cong. de la Tub.*, Barcelone, 1910, in *Trav. sur la nouv. bact. de la tub.* Imp. « La Renaissance », Barcelone, 1913, p. 43.
- La nouvelle bactériologie de la tuberculose. *Congrès de la Tuberculose*, 1912, St-Sébastien. Idem.
- Les mutations bacillaires. Inst. Ferran, Barcelone, 1923.
- FIRKET. — Sur les conditions anatomiques de l'hérédité tuberculeuse. *Rev. de Méd.*, 1887, p. 1.
- FISCHEL. — Untersuchungen über die morphologie und Biologie der Tuberkulose Erregers. Wien., 1893.
- FONTÈS. — 1° Algumas considerações sobre a infecção tuberculosa e seu respectivo vírus. *Memorias do Inst. Osw. Cruz.*, 1910, t. II, fasc. I, p. 141.
- 2° Estudo sobre tuberculose. *Idem*, 1910, t. II, fasc. II, p. 186.
- GESSARD et VAUDREMER. — Divers modes de culture du bacille tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, t. LXXXVII, p. 1012, 4 nov. 1922.

- GOUDET. — La tuberculose sans bacille de Koch. *Arch. de Méd. et de Pharm. milit.* (à paraître en 1927).
- HAUDUROY. — Etat actuel des formes filtrantes du bacille tuberculeux. *Presse Médicale*, 20 fév. 1926, n° 15, p. 227.
- Les formes filtrantes du bacille tuberculeux. *Bull. Soc. pathol. comparée*, 20 sept. 1926, n° 309.
 - Les formes filtrantes des bactéries et des ultravirus. *C. R. Soc. Biol.*, t. XCV, n° 38, p. 1523, 18 déc. 1926.
 - Les cultures secondaires après filtration par le phénomène d'Herelle. *C. R. Soc. de Biol.*, t. XCI, p. 1208, 29 nov. 1924, et p. 1325, 13 déc. 1924.
 - Les formes invisibles et filtrantes des bactéries visibles. *Mémoire d'agrégation*, 1926.
- HAUDUROY et VAUDREMER. — Recherches sur les formes filtrantes du bacille tuberculeux. *C. R. Soc. Biol.*, t. LXXXIX, p. 1276, 22 déc. 1923.
- D'HERELLE. — Le bactériophage et son comportement, Masson, éd., 1926.
- KARWACKI. — Mutation du bacille de Koch dans le liquide des pleurésies tuberculeuses. *C. R. Soc. de Biol.*, t. XCV, n° 28, 19 oct. 1926, 21 juin 1926.
- KLEIN. — Zur Geschichte der Pleomorphismus des Tuberculosen Erregers. *Centralb. f. Bact.* Bd. 12, p. 905, 1892.
- KOSWOVITCH. — A propos de la morphologie du virus tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, t. XCV, n° 37, p. 1487, 11 déc. 1926.
- Küss. — De l'hérédité parasitaire dans la tuberculose humaine. *Thèse de Paris*, 1898.
- LANDOUZY. — Rapport au Congrès de Vienne, 1907, *Revue de la Tuberculose*, oct. 1907, p. 356.
- Rapport au Congrès de Bruxelles, 1910. Sur les voies conceptionnelle et transplacentaire de la tuberculose.
- LANDOUZY et H. MARTIN. — Faits cliniques et expérimentaux pour servir à l'histoire de l'hérédité tuberculeuse, *Revue de Méd.*, 1883, p. 1014.

RIBADEAU-DUMAS. — La transmission des anticorps tuberculeux de la mère à son enfant. *Le Nourrisson*, mai 1924, n° 3, page 175.

RIBADEAU-DUMAS, CUEL, PRIEUR. — Transmission des anticorps tuberculeux de la mère à l'enfant. *Sect. ét. scient. de l'OEuvre de la Tub.*, in *Rev. de la Tub.*, t. II, n° 6, p. 378, 1924.

SERGEANT, DURAND, BENDA. — Virus tuberculeux filtrant et transmission transplacentaire de la tuberculose. *Bull. Ac. de Méd.*, t. XCVI, p. 392, 7 déc. 1926.

STRAUSS. — La tuberculose et son bacille. Paris, Rueff, éd. 1895. Spécial. page 66 et suivantes, 499 et suivantes, 554 et suivantes.

STRAUSS et CHAMBERLAND. — Recherches expérimentales sur la transmission des maladies aiguës de la mère au fœtus. *C. R. Soc. de Biol.*, 1882, p. 683.

— Passage de la bactériémie charbonneuse de la mère au fœtus. *C. R. Soc. de Biol.*, 16 et 18 déc. 1882.

— Recherches expérimentales sur la transmission de quelques maladies virulentes en particulier du charbon, de la mère au fœtus. *Arch. de Physiol. norm. et path.*, 1883, t. I, p. 436.

VALTIS. — Sur la filtration du bacille tuberculeux à travers bougie Chamberland L2. *Sect. ét. scient. de l'OEuvre de la Tuberculose*, 12 janv. 1924. In *Revue Tub.*, 1924, t. V, n° 2, p. 218.

— Formes filtrantes dans les cultures des bacilles tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, t. XC, p. 1130, 3 mai 1924.

— Sur la filtrabilité du bacille tuberculeux à travers bougie Chamberland. *Ann. Institut Pasteur*, t. XXXVIII, p. 453, 6 juin 1924.

— Rapidité de l'infection tuberculeuse chez le cobaye par inoculation intra-péritonéale de produits filtrés sur bougie Chamberland. *C. R. Soc. de Biol.*, t. XCIV, p. 237, 3 janvier 1926.

- VALTIS. — Sur l'apparition rapide d'éléments virulents filtrables dans les organes d'animaux expérimentalement infectés par le bacille tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, t. XCIV, p. 376, 13 fév. 1926.
- VANNUCCI. — *Lo sperimentale*, 1924, p. 69, et *Rev. crit. di Clin. med.* t. XXIV, n° 33, novembre 1923.
- VAUDREMER. — Un bacille tuberculeux humain, un bacille tuberculeux bovin, acido-résistants facultatifs. *C. R. Soc. de Biol.*, t. LXXXIV, p. 259, 5 fév. 1921.
- Tuberculine et milieux de culture du bacille tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, t. LXXXIV, p. 775, 30 avril 1921.
 - Un procédé de culture homogène rapide du bacille tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, t. LXXXV, p. 1055, 10 déc. 1921.
 - Pléomorphisme du bacille tuberculeux. *La Médecine*, mai 1922, n° 8, p. 692.
 - Formes filtrantes du bacille tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, t. LXXXIX, p. 80, 9 juin 1923.
 - Le bacille de la tuberculose. *Paris Méd.*, 5 janv. 1924, p. 26.
 - (Sans titre). *Sect. ét. scient. de l'OEuvre de la tub.* In *Rev. tub.*, t. V, avril 1924, n° 2, p. 220.
 - Le bacille de Koch. *Concours médical*, 1925, n° 5-13-21-27 et spécialement 33, page 1917, et n° 40, page 2265.
 - Recherches sur le bacille tuberculeux et la vaccination antituberculeuse du cobaye. *Bull. Ac. de Méd.*, t. XCV, p. 440, 4 mai 1926.
 - Sur le développement du bacille tuberculeux. *Soc. Anat.*, 16 déc. 1926. In *Ann. anat. path.*, t. III, n° 9, page 972, déc. 1926.
 - Le bacille tuberculeux. Etude bact. clin. et thérap., 1 vol. *Presse Univ. de France*, 1927.

- LANGE. — Ueber die Musche granulare Form der tuberkelbacillus. *Centralbl. für Bakt.*, t. XCVII, p. 41, 1925.
- LEREBOULLET et LELONG. — La tuberculose en 1925. *Paris Médical*, 3 janv. 1925, n° 1, p. 3.
- La tuberculose en 1927. *Paris Médical*, 1^{er} janvier 1927, n° 1, p. 1.
- LELONG. — L'enfant issu de parents tuberculeux. *Thèse Paris*, 1925.
- MAFFUCCI. — Die Huhner-tuberkulose. *Zeitschr. für Hyg. und Bact.* Bd. 2, p. 472, 1892.
- METCHNIKOFF. — Ueber die Phagocytaire Rolle der Tuberkelriesenzellen. *Virchow's Arch.* Bd. 113, p. 663, 1888.
- MUCH. — Ueber die granulare nach Ziel nicht färbbare Form der Tuberkulose virus. *Beitr. z. Klin. der Tub.*, t. VIII, p. 85, 1907.
- NATTAN-LARRIER et BRINDEAU. — Conditions histologiques du placenta dans l'hérédo-contagion. *C. R. Soc. de Biol.*, t. LIX, p. 468, 18 nov. 1905.
- NOBÉCOURT, MANTOUX et PERROY. — Intradermo-réaction à la tuberculine chez le cobaye. *C. R. Soc. Biol.*, t. LXII, p. 437, 23 oct. 1909.
- NELIS. — Les éléments filtrables de l'ultra-virus tuberculeux dans les urines des sujets atteints de tuberculose rénale. *C. R. Soc. de Biol.*, t. XCVI, n° 1, p. 21, 8 janv. 1927.
- NOCARD et ROUX. — Sur les cultures du bacille de la tuberculose. *Annales Institut Pasteur*, 1888, p. 24.
- OERSKOW. — Recherche sur l'acido-résistance du bacille de la tuberculose. *C. R. Soc. de Biol.*, t. XCV, p. 1115, n° 31, 5 oct. 1926.
- OERSKOW et JANSEN. — Observation relative à l'acido-résistance variable chez un bacille. *C. R. Soc. de Biol.*, nW 31, t. XCV, p. 1113, 5 oct. 1926.
- PARAF. — Etude biologique du liquide de péritonite allergique du cobaye tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, t. XCII, p. 792, 14 mars 1926.
- PARC. — Sur le pouvoir pathogène du bacille de Koch filtré à travers une bougie Berkefeld. *Union Méd. du Canada*, fév. 1925.

- PARISOT et HANNS. — Recherche des bacilles et des anti-corps chez un fœtus issu de mère tuberculeuse. *Rev. de Méd. de l'Est*, 15 avril 1910, p. 236.
- PARTEARROYO. — La bacteriologia de la tuberculosis. *Arch. de méd. et Ciry. y espec.*, t. XXV, n° 8, p. 356, 20 nov. 1926.
- PÉHU. — Essai historique et critique sur la tuberculose humaine congénitale. *Revue de Méd.*, 1911, p. 600 (livre jubilaire du Prof. Lépine).
- PÉHU et CHALIER. — De la tuberculose humaine congénitale. *Archives de Méd. des enfants*, t. XI, n° 1, 1908, p. 1, et n° 2, oct. 1914, p. 100.
- Nouvelle contribution à l'étude de la tuberculose congénitale. *Arch. méd. des enfants*, t. XVII, n° 10, p. 721.
- Notions actuelles sur l'hérédité de la tuberculose. *Arch. méd. des enfants*, 1915, t. XVII, n° 1, p. 1.
- PETIT. — *Arch. de l'Institut Pasteur de l'Afrique du Nord*, t. II, 1^{er} fév. 1923.
- PETRAGNANI. — Alla ricerca della forma filtrante del virus tubercolare. *Bol. delle Inst. Siérot.* Milanèse, fasc. IV, août 1926, p. 196.
- PHILIBERT. — Virulence du pus tuberculeux avant et après filtration. *Bull. Soc. ét. scient. sur la tub.*, in *Rev. tub.*, t. XI, p. 47.
- L'hérédité de prédisposition dans la tuberculose. *La Médecine*, n° 3, p. 540.
- PLAUCHU et GARDÈRE. — Le nourrisson prématuré né de mère tuberculeuse. *Province Médicale*, 1907, n° 43, p. 450.
- DE POTTER. — La filtrabilité des bacilles paratuberculeux à travers bougie Chamberland. *C. R. Soc. de Biol.*, t. XCL, p. 922.
- Sur la filtrabilité du bacille tuberculeux aviaire à travers bougie Chamberland. *C. R. Soc. de Biol.*, t. XCVI, p. 139, 4 déc. 1926.
- RATHELOT. — La tuberculose du premier âge. *Gazette des Hôp.*, 15 mai 1926, n° 39, p. 629.
- RAVETLLAT. — Représentante saprofito del bacilo de Koch. *Rev. de Hygiène y de Tub.*, n° 61, 30 juin 1913,

TABLE DES MATIERES

Introduction.....	9
Chapitre Premier.— Rapide aperçu historique...	13
Recherches concernant la morphologie du bacille tuberculeux.....	14
Recherches concernant la transmission trans- placentaire de l'infection tuberculeuse	19
Chapitre II.— Recherches récentes sur le dévelop- pement du bacille tuberculeux.....	27
Examen des coupes de cultures	28
Culture du bacille tuberculeux sur divers milieux nouveaux.....	40
Cycle évolutif probable du bacille tuberculeux	49
Chapitre III.— Les “ Formes filtrantes ” du bacille tuberculeux	53
1.— Technique de la filtration des divers pro- duits tuberculeux	55
2.— Temps d'apparition des résultats.....	69
1.— Cultures de bacilles tuberculeux, filtra- tion, inoculation.....	74
2.— Produits pathologiques provenant de l'homme ou des animaux.....	78

Manifestations anatomo-expérimentales de l'infection du cobaye par le virus tuberculeux filtrant.....	88
Chapitre IV.— Les formes filtrantes du bacille tuberculeux et le problème de l'hérédité tuberculeux.....	103
I.— Les faits expérimentaux.....	107
II.— Les faits cliniques.....	113
Quelques considérations générales.....	127
Conclusions.....	133
Bibliographie.....	137

- VAUDREMER, PUTHOMME et PAULIN. — Nouvelles recherches sur le développement du bacille tuberculeux. Applications thérapeutiques. *Bull. Ac. de Méd.*, 8 fév. 1927 et *Gazette des Hôp.*, 9 fév. 1927, n° 12, p. 189.
- VEBER. — Sur la filtration du bacille de Koch de liquide de pyopneumothorax actif sur bougie L2. *C. R. Soc. de Biol.*, t. XCIV, p. 8, 9 fév. 1926.
- WAHLEN. — La tuberculose congénitale. *Revue d'Hyg. et de Méd. infant.*, n° 3, 1909, n° 4, 1910.
- WEILL (M.-P.). — Les granulations de Much. *Revue de la Tub.*, t. X, n° 6, p. 412, déc. 1923.
- WHITMANN et GREENE. — A cases of military tuberculosis. *Arch. of internat. Méd.*, fév. 1922, p. 261.
-

